Chapitre 1 : Thermodynamique pour la biochimie (1)

<table>
<tr><th colspan="3">Besoin d'énergie pour vivre</th></tr>
<tr><td>Pour vivre</td><td colspan="2">

Organismes : doivent extraire de l'énergie à partir de la matière environnante + la convertir en d'autres formes d'énergie propre à leur existence
Protéines, glucides, lipides et autres molécules ou métabolites entrent dans un jeu extrêmement complexe de réactions = le métabolisme
Métabolisme : sert à assurer les échanges d'énergie entre le milieu environnant et l'intérieur de l'organisme vivant
Pas de production d'énergie par les organismes vivants pour vivre : que des échanges ou des transferts d'énergie
Les échanges d'énergie au cours des réactions chimiques ou biochimiques déterminent aussi l'équilibre de ces réactions et le sens dans lequel elles se déroulent.

</td></tr>
<tr><td rowspan="3">La cellule et l'énergie</td><td colspan="2">

Cellule = unité fonctionnelle de tout être vivant
Elle capte constamment de l'énergie du milieu extérieur : énergie sous 2 formes :

</td></tr>
<tr><td>Forme lumineuse</td><td>

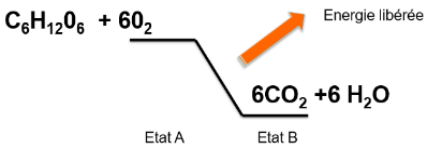
Photosynthèse : pour les organismes phototrophes
ex : végétaux : permettent la production de carbone réduit comme les sucres à partir du carbone oxydé CO_2

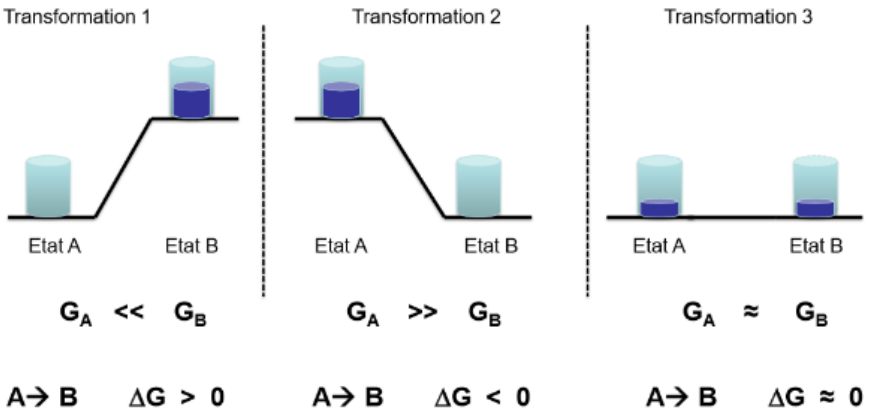
</td></tr>
<tr><td>Energie contenue sous forme chimique des substrats carbonés</td><td>

Pour les organismes chimiotrophes (dont nous faisons partie) : toutes les formes de carbone réduit sont utilisables : ex sucres = forme couramment utilisée d'énergie sous forme chimique : leur oxydation libère une grande quantité d'énergie chimique utile pour fabriquer l'ATP (Adénosine Triphosphate) nécessaire au travail mécanique (contraction musculaire, déplacements de cellules, la synthèse de macromolécules, la génération aussi d'un potentiel de membrane dans les neurones…)

</td></tr>
</table>

Thermodynamique	
Notion de système	• **Système** : est formé par une **réunion** de matières constituant un ensemble cohérent pouvant être considéré comme un tout • **Cellule de l'organisme** = système • **Organisme** entier est aussi un système • **L'univers** est un système qui contient l'ensemble de tous les systèmes.
Système ouvert	• Système qui peut **échanger de la matière et de l'énergie avec son environnement** • Cas du **vivant** : ex : cellules isolées, organes ou organisme entier = il ne peut pas y avoir de vivant, de vie sans système ouvert
Système fermé	• Système qui peut **échanger de l'énergie mais pas de matière** • Ex : récipient dans lequel se déroule une réaction chimique qui produit de la chaleur pouvant être cédée dans le milieu extérieur mais sans pouvoir céder de matière
Système isolé	• Système qui **ne peut échanger avec son environnement ni matière ni énergie** • Ex : récipient dans une enceinte isolée qui ne permet aucun échange ni de chaleur ni de matière avec l'extérieur • Systèmes **fermés ou isolés** : **expérimentaux** la plupart du temps, sauf **l'univers** qui est le système qui englobe tout : donc en soit un système isolé qui ne peut échanger ni matière ni énergie avec l'extérieur.
Objet de la thermodynamique	
Répondre aux questions suivantes	• Le système est-il à l'équilibre ou peut-il évoluer ? • Et s'il peut évoluer, dans quel **sens** va-t-il évoluer et jusqu'où ? • Quel sera la position ou **l'état d'équilibre** adopté par ce système après cette évolution ? • Quelle énergie pourra être échangée avec les autres molécules dans la cellule au cours de cette réaction ?
Ce à quoi ne s'intéresse pas la thermo-dynamique	• **Paramètres microscopiques :** aux **mécanismes de ces transformations/réactions**, leur **vitesse** • Une réaction biochimique peut avoir lieu dans un sens défini par la thermodynamique mais être soit très lente ou, au contraire, très rapide
Principes	• Toute transformation d'un système (réaction biochimique ou chaîne de réactions biochimiques, fait passer le système **d'un état initial à un état final** • La thermodynamique permet d'étudier les **variations d'énergie du système** entre l'état initial et l'état final • Cette science s'appuie sur deux principes fondamentaux • Unité de mesure = Joules
Les principes de la thermodynamique	
Principe de conservation de l'énergie	• Premier principe = principe de la conservation de l'énergie : postule que **l'énergie ne peut être détruite ou créée**, ce qui implique que l'énergie totale d'un système et de son milieu extérieur est **constante** • Le contenu total d'énergie de l'univers est constant. Mais ceci n'empêche en rien la **conversion** de l'énergie dans une forme en une autre
L'entropie de l'univers augmente	• 2° principe / loi : prend en considération l'entropie d'un système • **Entropie** = mesure du désordre d'un système : augmente quand le désordre augmente • Deuxième principe postule **qu'un processus ne peut se faire spontanément que si l'entropie du système et de son milieu environnant augmente** • Pour un **système isolé**, **l'entropie augmente** lors d'une transformation : pour cette raison précise, les systèmes vivants ne peuvent pas être des systèmes isolés

Transformation d'un système et enthalpie libre (G)	
Principe	• Quand un système subit une transformation, ex : une réaction biochimique au sein d'un organisme vivant, **l'état énergétique du système se modifie**.
Ex : Combustion ou oxydation complète du glucose	$C_6H_{12}0_6 + 60_2$ ----------> $6CO_2 + 6\ H_2O$  • **Glucose** = sucre simple et utilisation comme source d'énergie chimique dans le vivant est très largement répandue • La **combustion** (oxydation) du glucose = une des réactions du métabolisme **qui fournit de l'énergie** à la quasi-totalité des êtres vivants • Oxydation : o partielle ou complète o passe par de nombreuses sous-étapes, de nombreuses réactions o mais le bilan chimique global est le même • Dans la cellule vivante, l'énergie libérée par cette oxydation n'est pas dissipée dans le milieu sous forme de chaleur, ou très peu, mais elle est **captée et transférée pour faire d'autres réactions qui nécessitent de l'énergie :** ex **:** synthétiser de l'ATP qui servira ultérieurement pour d'autres réactions qui ont besoin d'énergie
Enthalpie libre (énergie libre) de Gibbs (G)	$G_{système} = H_{système} - T.S_{système}$ • **L'enthalpie libre** (notée ΔG) est composée de **l'enthalpie** (H) qui est l'énergie totale, en Joule, à laquelle on soustrait le terme T que multiplie S, S étant **l'entropie** et T étant la **température**. • La variation de l'enthalpie libre de Gibbs mesure donc la partie de la **variation d'énergie d'un système qui sera utile**. La partie d'énergie d'un système qui varie au cours d'une transformation liée à l'entropie (S) n'est pas une partie d'énergie utile • *« L'enthalpie libre d'un système dans un état donné est l'énergie utilisable de ce système »*
Enthalpie libre lors d'une transformation	• Dans une transformation chimique, les atomes sont conservés mais **les liaisons** entre eux sont modifiée, ce qui crée la **différence d'énergie libre** $\Delta G_{système} = \Delta H_{système} - T.\ \Delta S_{système}$ • ΔH = **variation enthalpie (≠enthalpie libre)** (J/mol) : variation d'énergie par modification des liaisons covalentes entres les atomes entre l'état A et l'état B • ΔS = **variation entropie** (J/mol/K) : variation d'énergie liée à l'ordre entre l'état A et l'état B • Ex : passage état solide à l'état liquide et passage état liquide à gazeux : **le désordre augmente : ΔS est positif**

Transformations modèles : pour aider à la compréhension	 ● Transformation 1 : enthalpie libre en A inférieure à l'enthalpie libre en B, donc la transformation de A vers B va faire qu'il y aura une augmentation d'enthalpie libre du système, ΔG est positif ● Transformation 2 : diminution de l'enthalpie libre du système ● Transformation 3 : pas de modification de l'enthalpie libre du système, comme si le système était à l'équilibre

Sens des réactions et équilibre	
Généralités	● Dans quel sens se déroulent les réactions ? ● les réactions chimiques ou biochimiques qui se déroulent dans le vivant sont toutes **INVERSIBLES** = elles peuvent se faire soit dans un sens, soit dans l'autre sens en fonction des **conditions du système**, des différentes concentrations des réactifs et des produits ● Un système évoluera **spontanément** (≠instantanément) vers un état de **+ faible énergie** ● Réaction A vers B **si ΔG est négative = réaction exergonique,** elle peut se faire **spontanément dans ce sens** ● **Equilibre :** système n'évolue plus, réaction à **l'arrêt : ΔG nulle** ● Dans une réaction, il y a une composante enthalpique (ΔH) et une composante entropique (création d'ordre ou de désordre) : il faut considérer les deux composantes pour déterminer le sens des réactions, pas uniquement la variation d'enthalpie. ● Réaction A donne B a une **ΔG positif, elle est endergonique** et ne peut donc **pas se faire spontanément** dans ce sens A vers B
Application au métabolisme	● **Réactions irréversibles** ○ A → B ○ Etat du système cellulaire éloigné de l'état d'équilibre : A est spontanément transformé en B : ΔG fortement négative ● **Réactions réversibles** ○ A ⇐⇒ B ○ Etat du système cellule proche de l'équilibre ○ De petites variations (ex : concentration des métabolites, les réactifs, les produits) peuvent influencer le sens de la réaction ○ ΔG = mesure de l'éloignement du système de son état d'équilibre

Conditions d'état	
Conditions d'état standard	• pour utiliser la notion d'enthalpie libre de Gibbs : il faut définir des **conditions standard** = conditions utilisées par tout le monde pour lesquelles on pourra comparer les ΔG des différentes réactions entre elles • Pour les chimistes : les conditions d'état standard d'un système sont o **pression** d'une d'atmosphère o **température** de **25** degrés Celsius = 298 degrés Kelvin o **concentration des solutés** de **1 molaire** (M) en conséquence : un **pH égal à zéro** o par définition, la variation d'enthalpie libre de Gibbs dans un état standard est désignée par le sigle $\Delta \mathbf{G^0}$
Conditions standard en biochimie	• conditions standard sont différentes en biochimie : dans la cellule toutes les réactions ont lieu en **milieu aqueux**, très dilué : **pH 7** • Les conditions standard pour les biochimistes sont o un pH de 7 = concentration en protons de 10^{-7}molaires (M) o Une concentration de l'eau qui est considérée comme constante et dont le terme n'apparaîtra pas dans l'expression des constantes d'équilibre • La variation d'enthalpie libre standard de Gibbs dans un système biologique et désigné par le sigle ΔG^0 '

Exemple	
Combustion / oxydation complète du glucose	$C_6H_{12}0_6 + 60_2 \rightleftharpoons 6CO_2 + 6\ H_2O$ $\Delta H^\circ_{comb} = -2808.10^3$ (J/mol) et $\Delta S^\circ_{comb} = +259$ (J/mol/K), $\Delta G^\circ_{comb} = \Delta H_{comb} - T\Delta S_{comb} = -2808.10^3 - (298 \times 259) = -2885.10^3$ (J/mol). La variation d'énergie libre ΔG°_{comb} accompagnant la combustion du glucose est dominée par la contribution enthalpique (97.5%). Seul 2.5% de l'énergie rendue au système proviennent de la contribution entropique. • variation d'enthalpie standard de cette combustion fortement négative • la réaction est **exothermique** et on dirait endothermique, si c'était le contraire, si elle était positive • variation d'entropie standard : + de 259 Joules par Mole par Kelvin : l'entropie augmente : réaction qui crée du désordre • au final, la variation d'enthalpie libre standard de cette combustion o = $\Delta H^0 - T\Delta S^0 = -2885 \times 10^3$ Joules par Mole • la variation d'enthalpie libre standard accompagnant la combustion du glucose est dominé par sa contribution enthalpique à 97,5% environ ; et seuls 2,5% de l'énergie rendue au système proviennent de la contribution entropique (=création de désordre) • → illustration de l'augmentation de l'entropie • organisme reçoit des formes organisées de matière et de l'énergie de la part de son environnement et va les transformer, à travers de la combustion du glucose en formes moins ordonnées • ex : un animal consomme de l'amidon (forme organisée de sucre) + des protéines (forme organisée d'acides aminés) : Il dégrade ensuite ces molécules complexes en CO_2 et H_2O petites molécules simples qui contiennent moins d'énergie : ça, c'est la **partie enthalpique**, et qui laissent le système composé de l'animal et de son environnement dans un état moins ordonné, c'est la **partie entropique**

<table>
<tr><th colspan="2">2 composantes de l’enthalpie</th></tr>
<tr><td>Composante chimique</td><td>

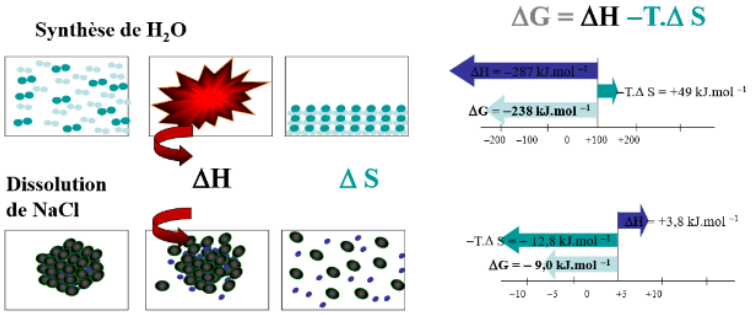
Chaleur de la réaction que l’on observerait si la réaction avait lieu au 0

Absolu (molécules et atomes totalement immobiles et la variation d'énergie du système entre l'état initiale et l'état final due uniquement aux liaisons covalentes différentes entre les atomes

Enthalpie de nature électronique et représente essentiellement la différence entre les énergies des liaisons dans l’état final et l’état initial

</td></tr>
<tr><td>Composante thermique</td><td>

Apparaît quand la réaction donne naissance à des molécules qui ont des caractéristiques structurales différentes = différences de translation, vibrations, rotation interne
on est à l'état final (0 degré absolu) mais on remonte la température pour atteindre par ex : 37°C : les molécules et atomes se mettraient à vibrer intensément : cela se traduit par une énergie interne différente
la variation globale d'enthalpie = somme de ces 2 composantes

</td></tr>
<tr><th colspan="2">Spontanéité, enthalpie et entropie</th></tr>
<tr><td>Différentes réactions : différentes caractéristiques</td><td>


<u>Réactions exergoniques</u> : ΔG négatif : pas forcément à la fois exothermiques et créatrices de désordre
Ex : combustion du glucose
Synthèse de l'eau (H_2O) à partir de dihydrogène (H_2) et de dioxygène (O_2). La réaction se fait en effet spontanément, car elle est fortement exergonique et il y a une très forte libération de chaleur, très rapide, donc sous la forme d’une explosion : la partie enthalpique, variation d'enthalpie, est donc bien négative.
En revanche : molécules d'eau formées : état plus ordonné que les molécules initiales gazeuses : dans cet ex : création d'ordre = composante

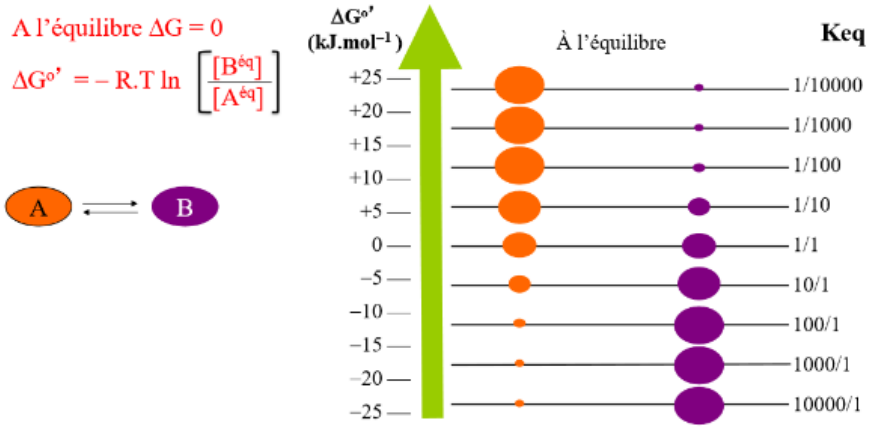
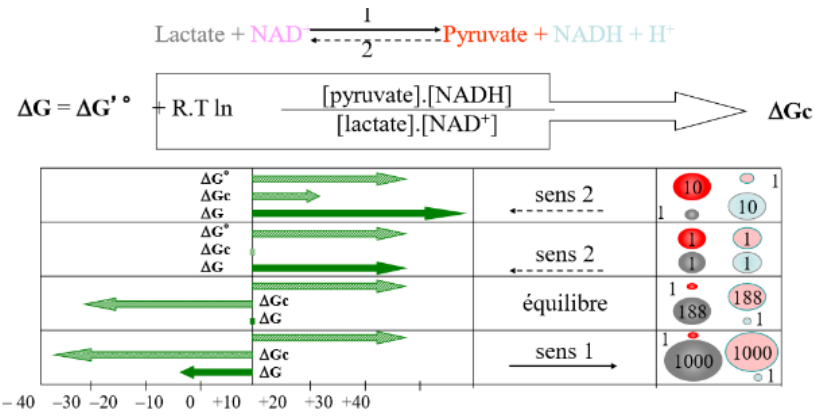
entropique positive (petite flèche) mais la résultante des deux est bien négative : flèche représentant le ΔG.
ex situation inverse : dissolution d'un cristal de chlorure de sodium qui = structure extrêmement ordonnée : importante création de désordre : la composante entropique sera fortement négative

si bien que la réaction, bien qu'elle soit endothermique (il faut lui apporter de la chaleur) sera au final exergonique ΔG négatif

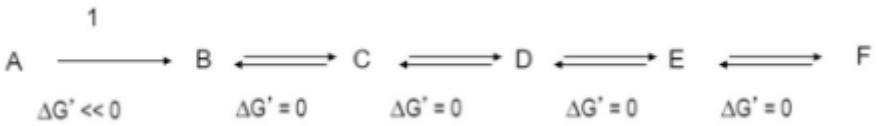
</td></tr>
<tr><td>Constante d’équilibre</td><td>

Issue de la loi d’action de masse

</td></tr>
</table>

Intérêt de connaître ΔG⁰'	 • Quelles que soient les concentrations initiales de A et de B et selon la valeur de ΔG0 ou ΔG0' : la réaction va évoluer spontanément vers son **point d'équilibre défini donc par la constante d'équilibre** • point correspondant à l'équilibre : indépendant du sens dans lequel la réaction va évoluer • En fonction de la **variation d'enthalpie libre standard** du positif jusqu'au négatif, on a (voir sur ce schéma) une constante d'équilibre qui va évoluer des **valeurs les plus faibles** : abondance de A à l'état final = la réaction se fait spontanément dans le sens B vers A ; aux **valeurs les plus élevées :** pour des ΔG fortement négatifs : la réaction se fait spontanément dans le sens A vers B
Influence des concentrations et sens	 • **l'état métabolique** de la cellule compte beaucoup dans le sens des réactions • En effet, les réactions ont lieu dans un même espace et souvent des réactifs d'une première réaction peuvent être aussi réactifs d'autres réactions ou ils peuvent être aussi des produits d'autres réactions = particularité de biochimie : les **concentrations respectives en réactifs et en produits pour une réaction donnée peuvent varier grandement dans une cellule**
Messages essentiels du cours	
Fin du chapitre :)	• Organismes vivants = systèmes ouverts • Pas de création d'énergie mais transformation au cours des réactions • Définition de l'énergie libre d'un système et de l'état standard en biochimie • Notion de spontanéité, irréversibilité et réversibilité des réaction en fonction de ΔG : influence des concentrations • Position de l'état d'équilibre donnée par ΔG⁰'

Chapitre 2 : Thermodynamique pour la biochimie (2)

<table>
<tr><th colspan="2">Régulation du métabolisme</th></tr>
<tr><td>Loi de Chatelier : déplacement d'un équilibre</td><td>


Les réactions irréversibles régulent les voies métaboliques = elles en sont les points de contrôle
Seule l'étape 1 est irréversible : avec un ΔG fortement négatif
Le contrôle de l'activité de l'enzyme qui catalyse l'étape 1 suffit à contrôler la voie entière
Si présence du réactif A : la réaction 1 se déroule de manière spontanée dans le sens de production de B, alors que les autres réactions auront lieu au voisinage de l'équilibre

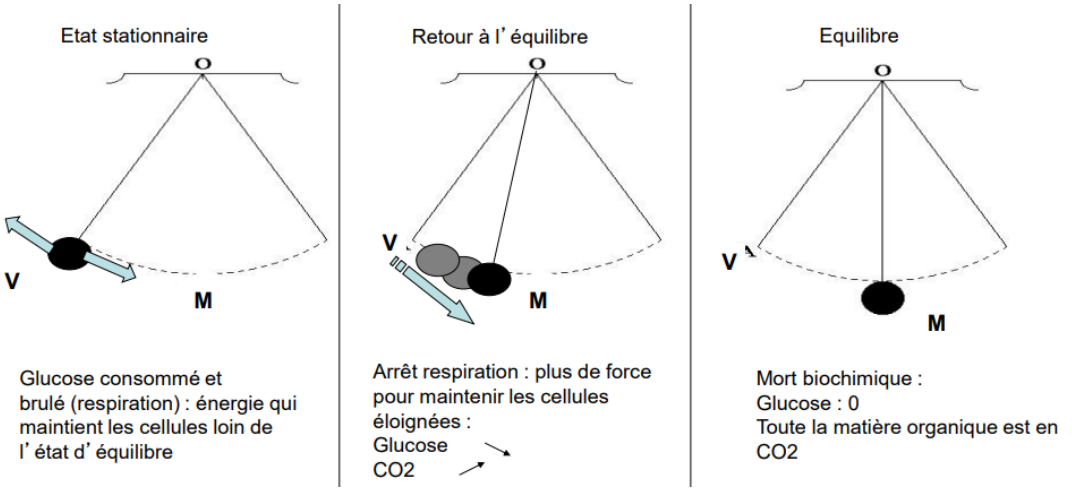
</td></tr>
<tr><th colspan="2">Définitions et rappels généraux</th></tr>
<tr><td colspan="2">« Le vivant cherche de plus en plus à créer de l'ordre dans un univers qui tend vers de plus en plus de désordre »</td></tr>
<tr><td>Thermodynamique du vivant</td><td>

L'univers, comme tout système isolé : évolue forcément vers toujours plus de désordre
Or justement, le vivant est ordonné : constitué de structures complexes extrêmement ordonnées.
Le vivant n'est donc pas un système à l'état d'équilibre : il est ordonné et contredit donc en apparence le deuxième principe de la thermodynamique
Alors comment le vivant fait-il pour créer de l'ordre ? en récupérant de l'énergie de son milieu environnant et donc en créant du désordre dans son environnement extérieur

</td></tr>
<tr><td>Vivant et ordre</td><td>
Evolution spontanée vers le désordre, dès que l' on vit

Le retour à l' ordre demande de l' énergie (et du courage) qui n' est pas une notion abordée en thermodynamique.
</td></tr>
</table>

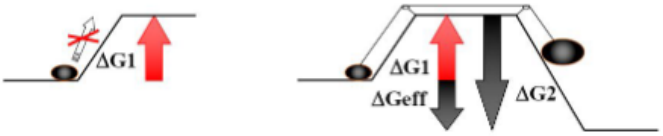
Etat stationnaire ≠ état d'équilibre	• une cellule/organisme vivant dans son entier, pour créer de l'ordre en son sein ne peut pas être à l'état d'équilibre • **Etat stationnaire** : les organismes cherchent en permanence à stabiliser des conditions tout en restant très éloignés de l'état d'équilibre thermodynamique • **Ex** : La concentration de glucose est régulée dans l'organisme pour que les voies métaboliques qui fournissent de l'énergie soient toujours actives et on est dans un état stationnaire où les concentrations varient peu mais en permanence en train de brûler du glucose pour fournir de l'énergie • on peut considérer que le réactif A doit être apporté en permanence par l'alimentation A ---> B ---> C --->D • **État stationnaire** : [B] et [C] sont constantes, [A] disparait et [D] est formé en permanence • **État d'équilibre** : les concentrations de A, B, C, D sont stables, il n'y a aucune production, aucune disparition • Conséquence : les voies métaboliques sont dans un état stationnaire qui n'est pas un état d'équilibre : les réactions d'une voie métabolique sont plus ou moins éloignées de l'état d'équilibre • une cellule n'est pas à l'état d'équilibre tout comme un organisme entier

Etat stationnaire, entropie et vie	
Exemple illustratif	 • Force retenant le pendule éloigné (dans un **état stationnaire**) = force créée par des processus biochimiques complexes créateurs d'ordre (ex. synthèse de molécules) qui sont permis par des réactions de combustion de nutriments, par la respiration • La gravité ici représente les forces de **l'entropie** qui tendent à faire revenir le pendule dans son état d'équilibre • Dans le vivant, **la force créatrice d'ordre domine la force de l'entropie** • Si arrêt de la respiration → arrêt des réactions produisant de l'énergie → plus de synthèse → retour à l'état d'équilibre, c'est ce qu'on appelle la mort biochimique qui arrive un peu après la mort physiologique

Couplage énergétique

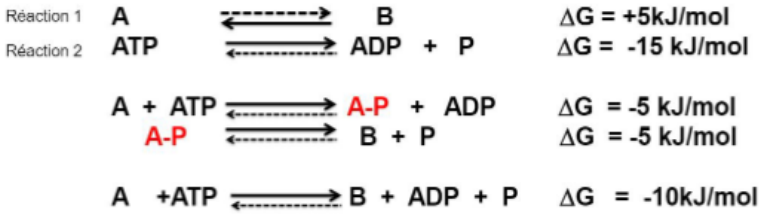
Principe

- De nombreuses réactions du métabolisme ont un $\Delta G > 0$ (par exemple, synthèse)
- Le couplage énergétique **associe une réaction endergonique** ($\Delta G > 0$) **à une réaction exergonique** ($\Delta G < 0$)
- Une réaction $\Delta G1 > 0$ peut se produire si elle est couplée à une réaction $\Delta G2 < 0$ tel que : $\Delta G1 + \Delta G2 < 0$
- Pour être couplées, les réactions doivent avoir un intermédiaire en commun qui les rend solidaires



Exemple type de couplage avec l'hydrolyse de l'ATP

- **intermédiaire commun** = molécule dont la structure chimique lui confère une forte énergie libre de Gibbs
- La molécule universelle pour fournir une forte énergie libre de Gibbs **est l'adénosine triphosphate ou ATP** : le vivant cherche en permanence à maintenir une concentration élevée en ATP dans les cellules : sa production éloigne le pendule de tout à l'heure de sa position d'équilibre.

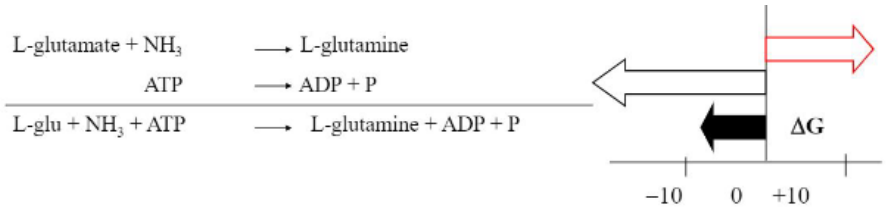


- **La réaction 1** : endergonique donc besoin de **la réaction 2** fortement exergonique.

- Dans le couplage type, lors de la réaction 2, la molécule d'ATP va perdre un groupement phosphate pour devenir donc de l'ADP : adénosine diphosphate et du phosphate libre

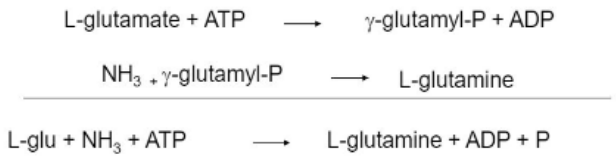
- Dans le couplage, le phosphate va se fixer sur le substrat de la réaction 1, ce qui va lui conférer une plus forte énergie libre et le rendre moins stable pour pouvoir ensuite réagir pour se transformer en B et libérer à nouveau le phosphate.

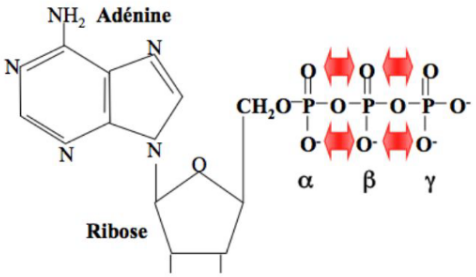
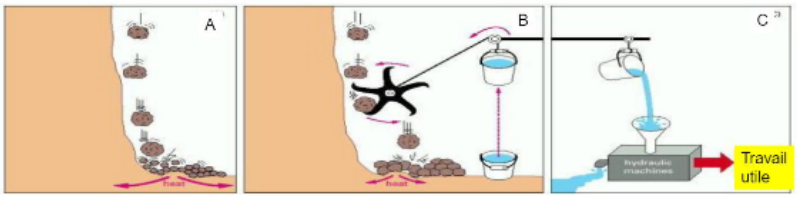
Exemple : synthèse de la glutamine

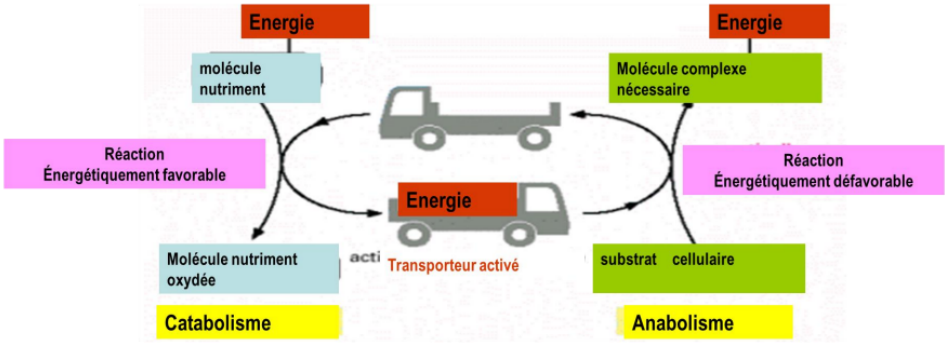


1) le carboxylate du glutamate est phosphorylé pour former du g-glutamyl phosphate.

2) l'attaque d'un nucléophile, l'ammoniac (NH3) chasse le phosphate afin de former la glutamine.



Structure de l'ATP	 • Adénosine : composée d'une **base adénine** liée à un **ribose** sur lequel sont liés les **3 groupements phosphate** en position alpha, bêta et gamma • trois groupements phosphate liés entre eux par **des liaisons phosphodiester** : **très instables** du fait des nombreuses **répulsions électriques** entre les atomes **d'oxygène** • Caractère exergonique de chacune des réactions d'hydrolyse des liaisons phosphodiester soit dans l'ATP, soit dans l'ADP, soit dans l'AMP, soit dans le diphosphate
Modèle mécanique de couplage de réaction	 • **A** : réaction spontanée qui peut servir d'analogie ex : oxydation directe du glucose en CO_2 et H_2O et qui produirait uniquement de la chaleur si elle n'était pas couplée • **B** : cette même réaction est couplée à une seconde réaction qui elle est énergétiquement défavorable : analogie synthèse des molécules activées comme l'ATP • énergie produite en B qui correspond à la constitution d'un stock d'ATP élevé et sous une forme bien plus utile qu'en A : utilisé dans une grande variété de réactions, de transformations énergétiquement défavorables dans le métabolisme : créatrices d'ordre.

Transporteurs d'énergie libre	
Rôles des transporteurs	 • **Lien** entre les réactions de **dégradation** des nutriments qui **libèrent de l'énergie** (= catabolisme) et les réactions de **synthèse** des molécules qui **nécessitent de l'énergie** (= anabolisme). • Les réactions du catabolisme servent à produire des transporteurs d'énergie activés + souvent de l'ATP • Ces transporteurs activés seront utilisés au cours d'un processus inverse : anabolisme pour permettre la réalisation de réactions énergétiquement défavorables • Les transporteurs doivent être régénérés • La quantité de transporteurs activés doit être supérieure à celle de transporteurs non activés
Messages essentiels du cours	
Fin du chapitre :)	• Définition thermodynamique du vivant : création d'ordre en son sein • Vivant pas à l'équilibre mais en état stationnaire éloigné de la position d'équilibre • Ceci nécessite des réactions qui libère de l'énergie qui sera stockée, transportée via ATP • Rôle de l'ATP dans le vivant • Catabolisme, anabolisme • *Si tu as du mal à comprendre tu peux écouter plusieurs fois les vidéos de cours lentement à tête reposée et aide toi des schémas en les comprenant aussi !*