

# *Chimie Biologique*

Benoît MICHEL

Université de Nice Sophia Antipolis

Département de Chimie

[benoit.michel@unice.fr](mailto:benoit.michel@unice.fr)

<http://sondesfluorescentes.unice.fr/etudiants/L2SV/portail-l2sv.html>

Facebook : [L1SV Atomistique](#)

# Recommandations

*Calculatrice interdite. Modèle moléculaire autorisé.*

*Données :  $^1\text{H}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{S}$*

Dans tous les mécanismes demandés durant cet examen, vous spécifierez :

- 1) les flèches caractérisant les mouvements d'électrons permettant de passer à l'étape suivante.
- 2) les doublets électroniques non liants (seulement ceux impliqués dans ces réactions).
- 3) toutes les charges formelles dont celles apparues éventuellement sur les atomes de carbone, d'oxygène, de soufre et d'azote suite aux mouvements d'électrons. On partira sur la base que A-H et  $\beta$  sont des sites neutres de l'enzyme, respectivement acides et basiques, qui donneront donc  $\text{A}^-$  et  $\beta\text{H}^+$ .
- 4) la nature de chaque étape.
- 5) vous mentionnerez également pour chaque groupement fonctionnel impliqué dans la réaction si c'est un nucléophile, un électrophile, un acide ou bien une base.
- 6) *N.B* : L'utilisation de formes mésomères permet d'identifier les sites électrophiles et nucléophiles.

# *Le Cycle de Krebs*

Le cycle de Krebs est une série de réactions chimiques utilisées par tous les organismes aérobies dont la fonction première est de libérer de l'énergie stockée. Ce processus est basé sur l'oxydation de l'acétyl-CoA en dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) et en énergie chimique sous forme d'une molécule de guanosine ou d'adénosine triphosphate (GTP ou ATP). En outre, cette voie métabolique fournit des précurseurs de certains acides aminés ainsi que l'agent NADH, qui sont utilisés dans de nombreuses voies biochimiques d'une importance majeure.

## Questions Générales (2 points) :

- D'où provient l'acétyl-CoA ? (0.5 point)

L'acétyl-CoA provient de la dégradation des glucides (glycolyse) et/ou de celle des lipides (graisses -  $\beta$ -oxydation).

- Rappelez la définition d'un nucléophile et d'un électrophile. (1 point)

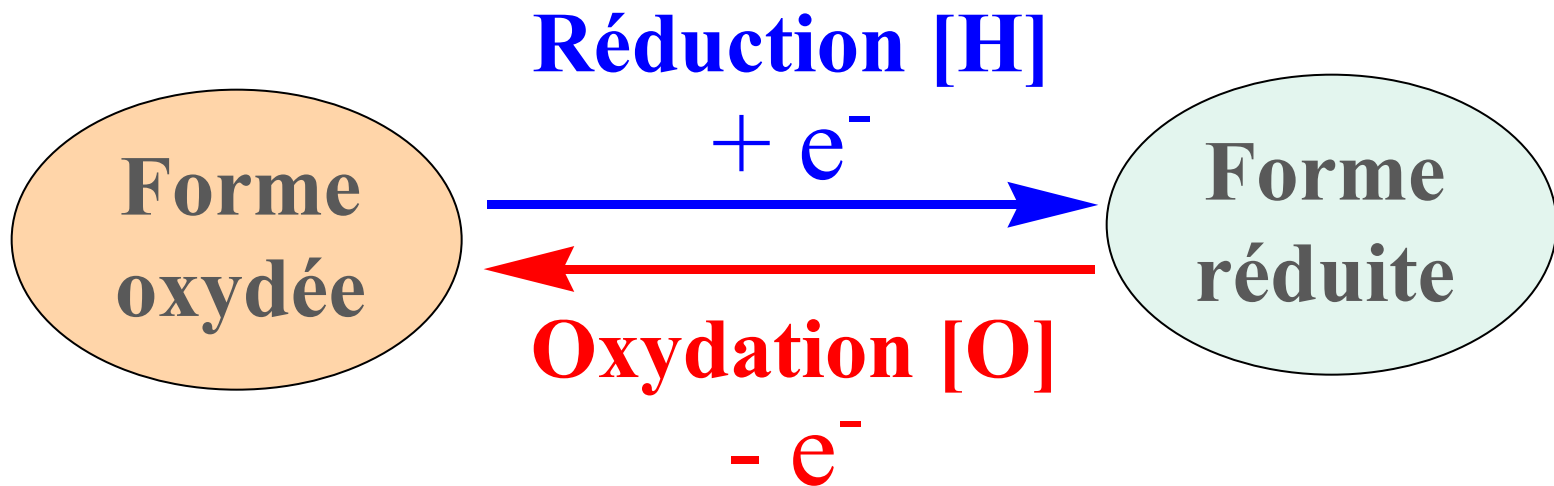
Nucléophile : Désigne un réactif qui forme avec un électrophile, une liaison en apportant les deux électrons liants /// *celle vue en cours* : Espèce/Site capable de donner une paire d'électrons (DL) pour créer une nouvelle liaison

Electrophile : Désigne un réactif qui forme avec un nucléophile une liaison dont les deux électrons proviennent du nucléophile /// *celle vue en cours* : Espèce/Site capable d'accepter une paire d'électrons (DL) pour créer une nouvelle liaison.

# *Oxydoréduction*

**Oxydation** : perte d'électrons

**Réduction** : gain d'électrons



# *Généralités (Suite)*

## Questions Générales (2 points) :

- D'où provient le pyruvate ? (0.5 point)

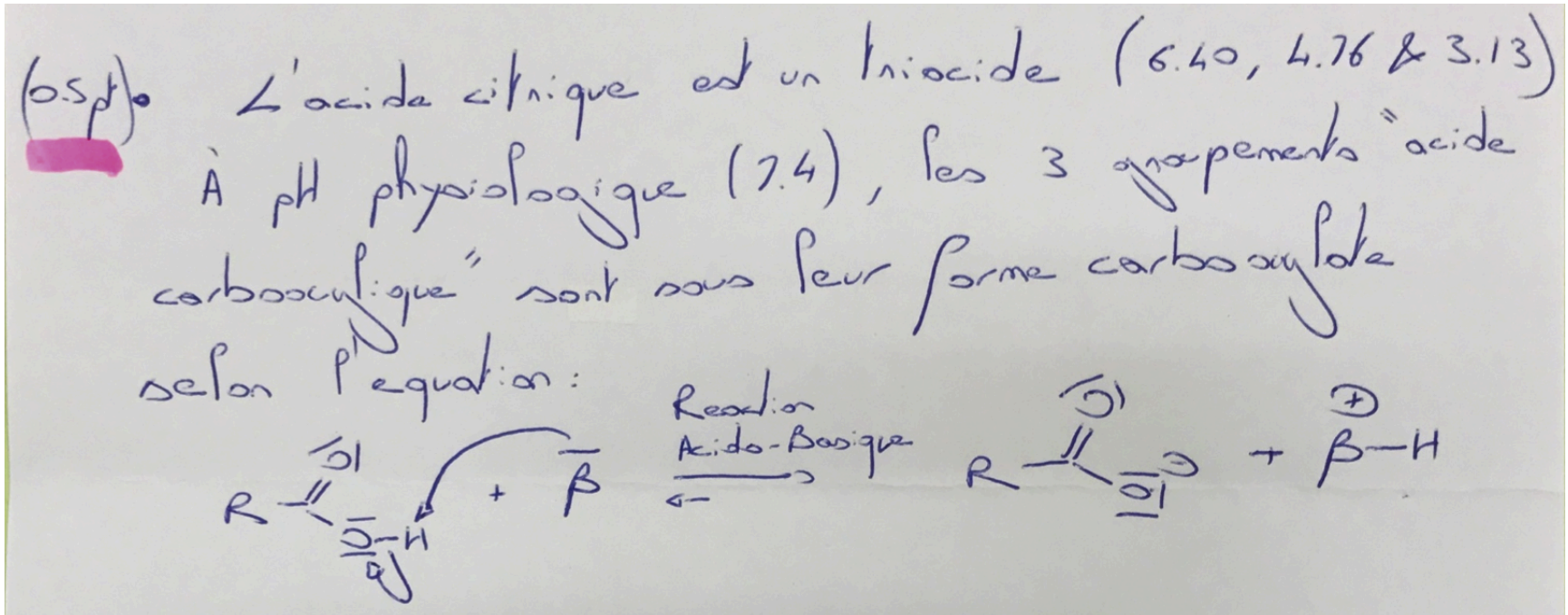
L'ion pyruvate est le produit final des voies de dégradation du glucose (glycolyse, voie des pentoses phosphates, voie d'Entner-Doudoroff). De façon indirecte, il est le substrat du cycle de Krebs en condition aérobie, après décarboxylation oxydative le convertissant en acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA).

- Rappelez la définition d'une réaction d'oxydoréduction. (1 point)

Une réaction d'oxydoréduction ou réaction redox est une réaction chimique au cours de laquelle se produit un échange d'électrons. L'espèce chimique qui capte les électrons est appelée « oxydant » ; celle qui les cède, « réducteur ». Ce type de réactions joue un rôle fondamental en biologie, comme par exemple dans la transformation de l'oxygène en eau ( $H_2O$ ) au sein des organismes vivants.

# Généralités (Suite)

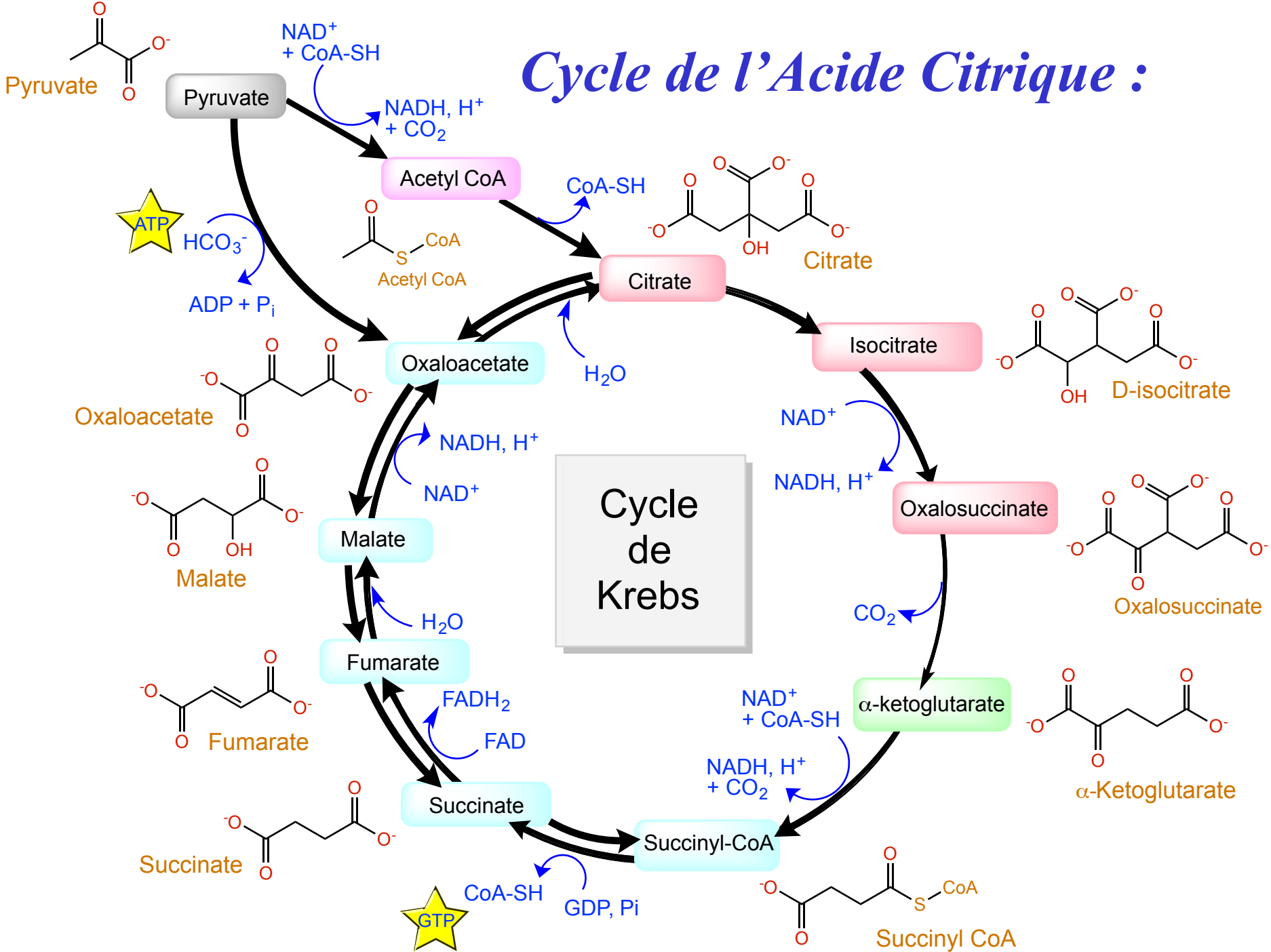
- Pourquoi à pH physiologique, l'acide citrique est sous sa forme citrate ? (0.5 point)



- Pourquoi à pH physiologique, l'acide pyruvique est sous sa forme pyruvate ? (0.5 point)

De par l'effet inductif attracteur de la cétone, le  $pK_a$  de l'acide pyruvique est significativement diminué ( $pK_a = 2.4$ ) par rapport à un acide carboxylique faible classique ( $pK_a = 4-5$ ). À pH physiologique, l'acide pyruvique sera donc totalement déprotonné ( $\Delta pK_a \sim 5$ ), selon la même équation que ci-dessus.

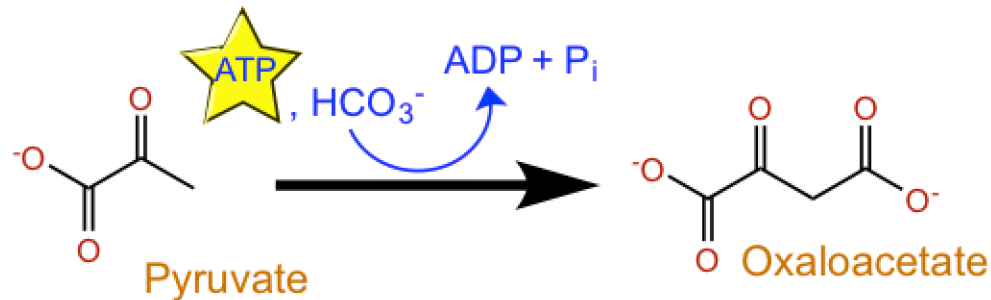
# Cycle de l'Acide Citrique :



# Pyruvate $\Rightarrow$ Oxaloacétate

## 0) Pyruvate $\rightarrow$ Oxaloacétate :

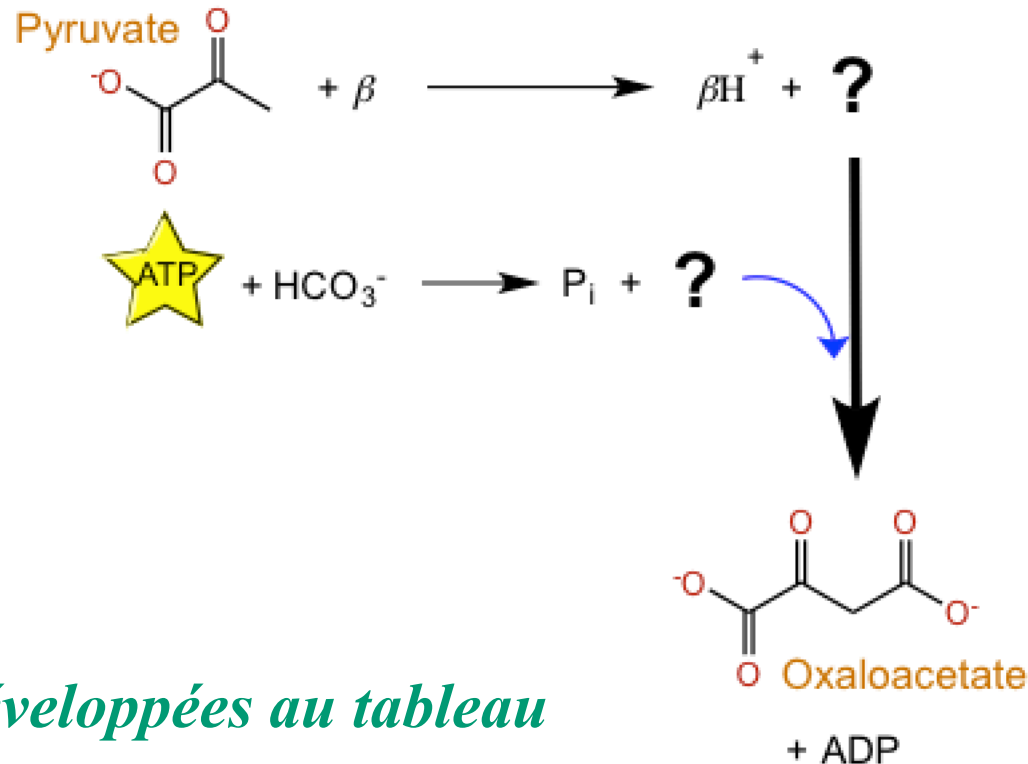
La pyruvate carboxylase est une ligase qui catalyse la carboxylation du pyruvate en oxaloacétate avec hydrolyse concomitante d'une molécule d'ATP en ADP + Pi, selon l'équation bilan suivante :





# Pyruvate $\Rightarrow$ Oxaloacétate

a) Mécanisme général :

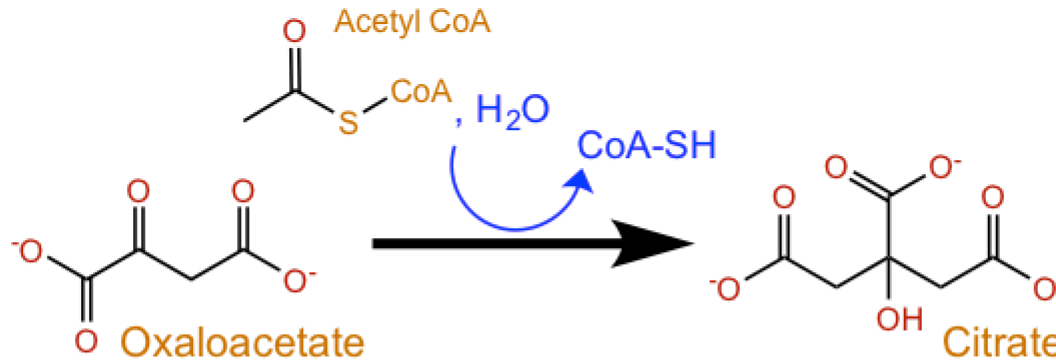


## Réponses développées au tableau

- Représentez en Cram la structure de chaque intermédiaire matérialisé par un point d'interrogation. (2 x 1 point)
- Détaillez le mécanisme conduisant à chaque intermédiaire. (1.5 + 2 points)
- Dessinez le mécanisme correspondant à la condensation de ces 2 intermédiaires pour fournir l'oxaloacétate et de l'ADP. (2.5 points)

# Oxaloacétate $\Rightarrow$ Citrate

## 1) Oxaloacétate $\rightarrow$ Citrate :



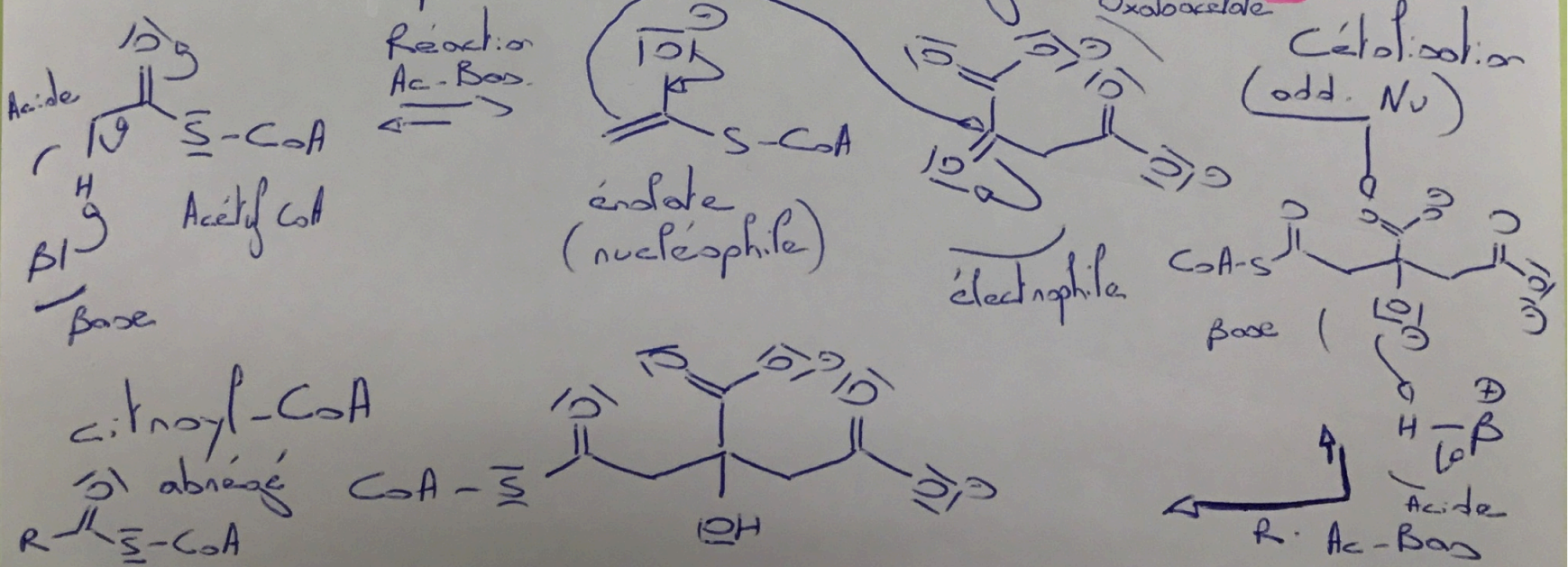
Par condensation de l'acétyl-CoA sur l'oxaloacétate, la citrate synthase permet par catalyse basique, la formation d'un intermédiaire appelé citroyl-CoA (1<sup>ère</sup> étape). L'hydrolyse de sa fonction thioester (2<sup>ème</sup> étape) conduit alors à l'obtention du citrate et de la Coenzyme-A.

- Comment se nomme la réaction qui constitue la première étape ? (0.5 point)
- Dessinez le mécanisme de cette transformation comprenant les 2 étapes. (4 points)

# Oxaloacétate $\Rightarrow$ Citrate

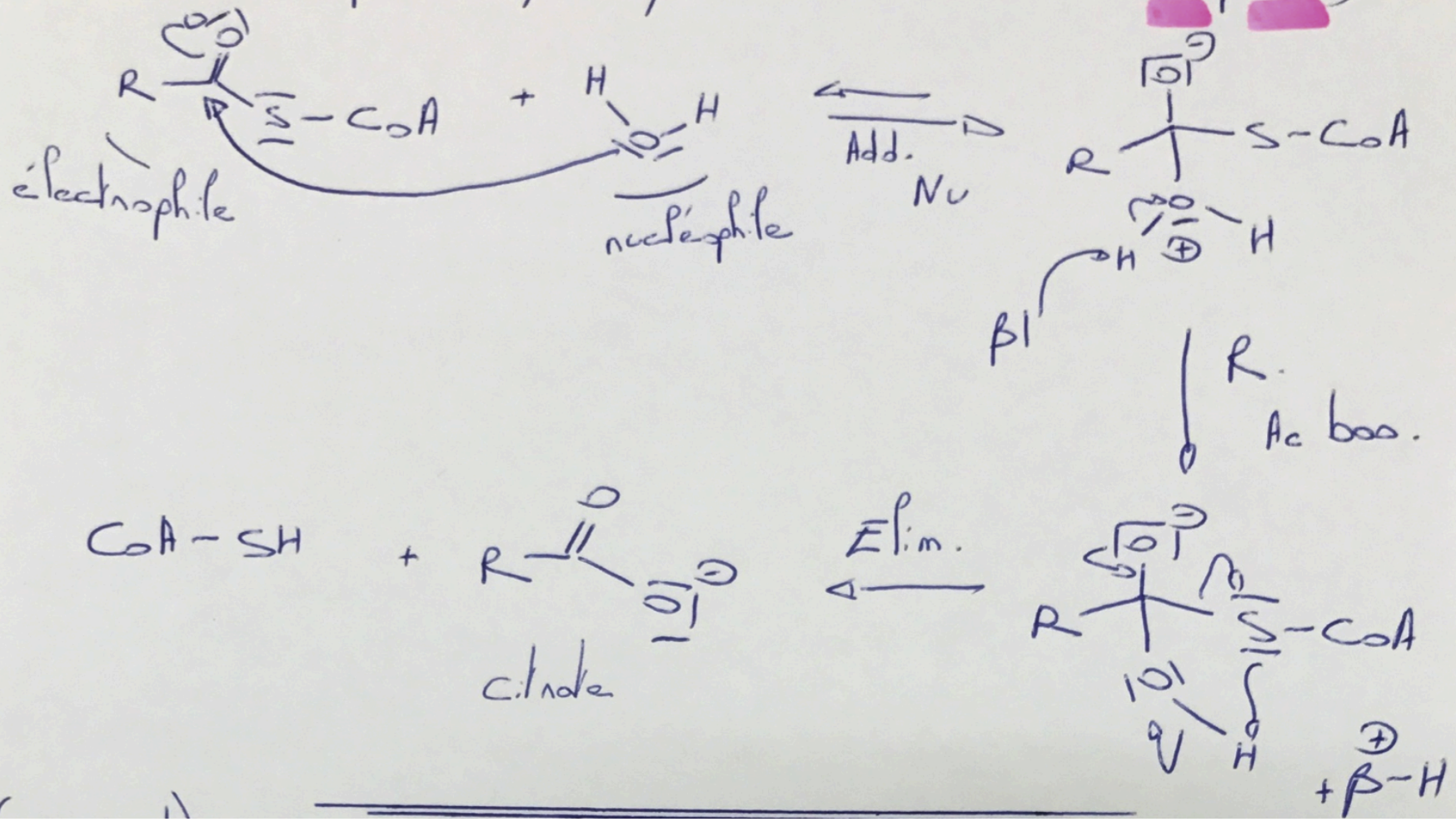
- (p.s point) : La réaction qui constitue la première étape est une cétoalysation (condensation d'un énolate sur une cétone).

- 1<sup>ère</sup> étape - Formation Citronyl-CoA (2 points)



# Oxaloacétate $\Rightarrow$ Citrate

• 2<sup>ème</sup> étape - Hydrolyse du thioester - (2 points)



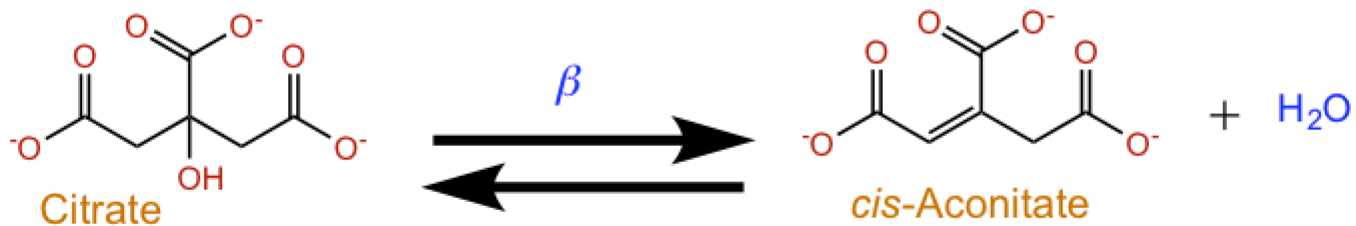
# *Citrate* $\Rightarrow$ *D-Isocitrate* (1<sup>ère</sup> étape)

## 2) *Citrate* $\rightarrow$ *D-Isocitrate* :

Cette transformation catalysée par une lyase, l'aconitase, se déroule en deux étapes :

### a) 1<sup>ère</sup> Étape : *Citrate* $\rightarrow$ *cis*-Aconitate

Grâce à une catalyse basique, l'aconitase convertit dans un premier temps, le citrate en *cis*-Aconitate.



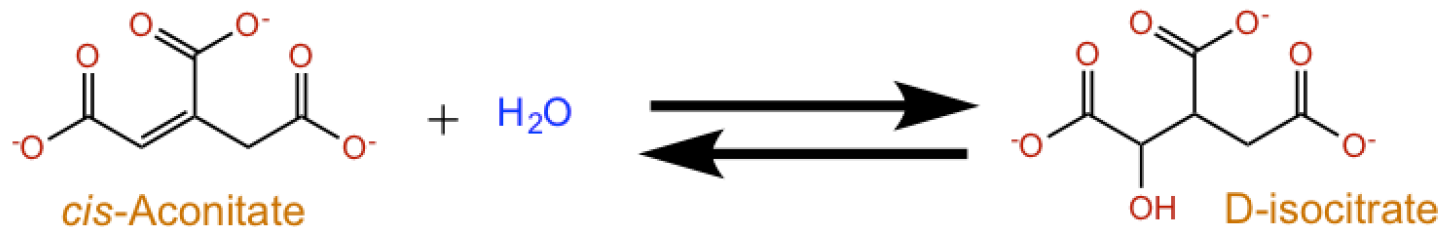
- Comment se nomme la réaction qui constitue cette première étape ? (0.5 point)
- Dessinez le mécanisme de cette première étape. (2 points)
- Pourquoi parle-t-on de *cis* ? (0.5 point)

*Réponses développées au tableau*

# *Citrate* $\Rightarrow$ *D-Isocitrate* (2<sup>ème</sup> étape)

## b) 2<sup>ème</sup> Étape : *cis*-Aconitate $\rightarrow$ *D-Isocitrate*

Dans un second temps, l'aconitase catalyse l'addition d'eau sur le *cis*-Aconitate pour fournir le *D-Isocitrate*.

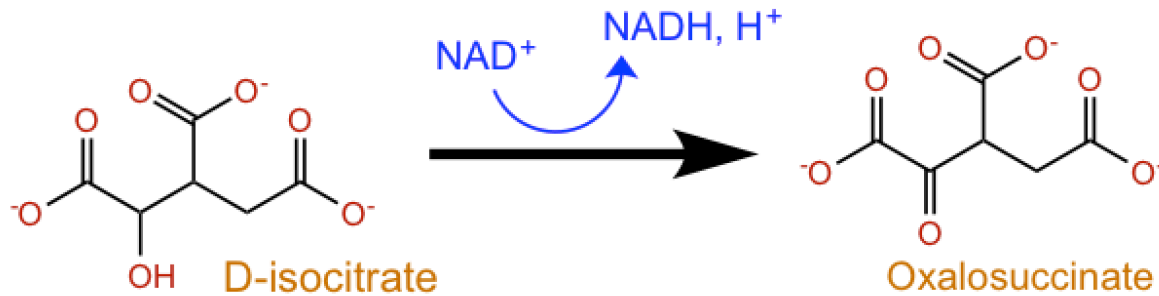


- Comment se nomme la réaction qui constitue cette seconde étape ? (0.5 point)
- Représentez une forme limite de résonance du *cis*-Aconitate. (0.5 point)
- En s'appuyant sur la réponse précédente, dessinez le mécanisme de cette seconde étape. (2 points)

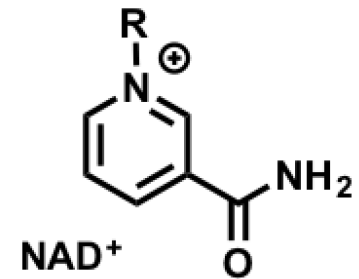
*Réponses développées au tableau*

# *D-Isocitrate* $\Rightarrow$ *Oxalosuccinate*

## 3) *D-Isocitrate* $\rightarrow$ *Oxalosuccinate* :



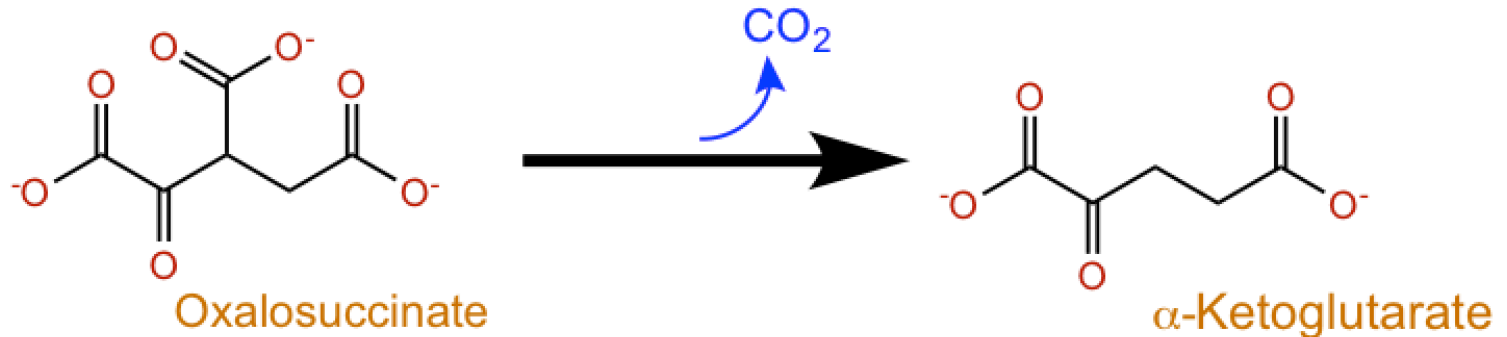
Pour rappel :



- Sur quel type de réaction est basée cette transformation ? (0.5 point)
- Dessinez le mécanisme de cette transformation. (2 points)

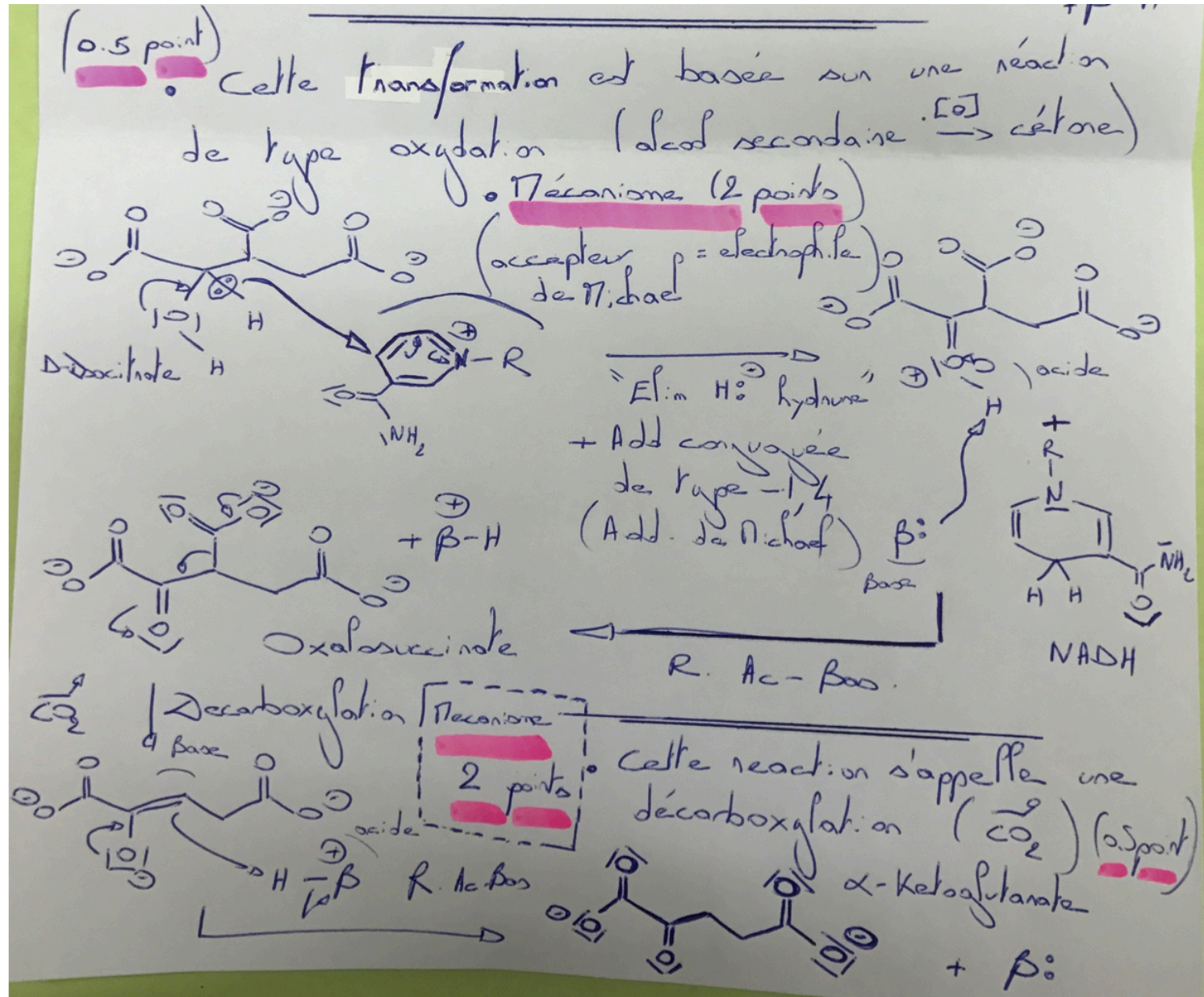
# *Oxalosuccinate* $\Rightarrow$ $\alpha$ -Ketoglutarate

## 4) *Oxalosuccinate* $\rightarrow$ $\alpha$ -Ketoglutarate :



- Comment s'appelle cette réaction ? (0.5 point)
- Dessinez le mécanisme de cette transformation. (2 points)

# D-Isocitrate $\Rightarrow$ Oxalosuccinate $\Rightarrow$ $\alpha$ -Ketoglutarate

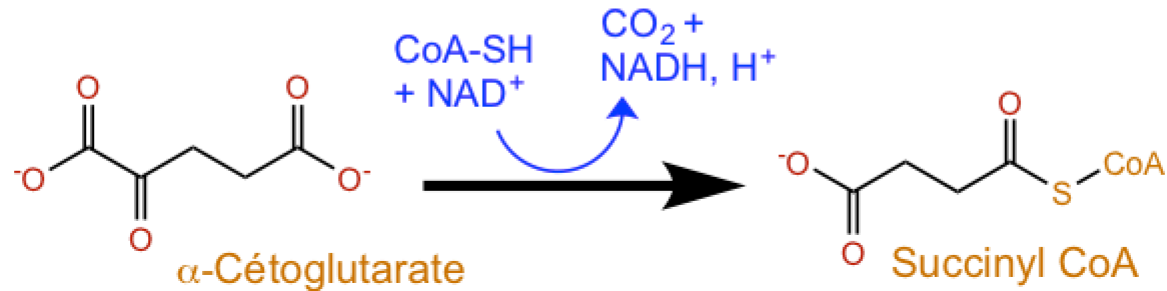




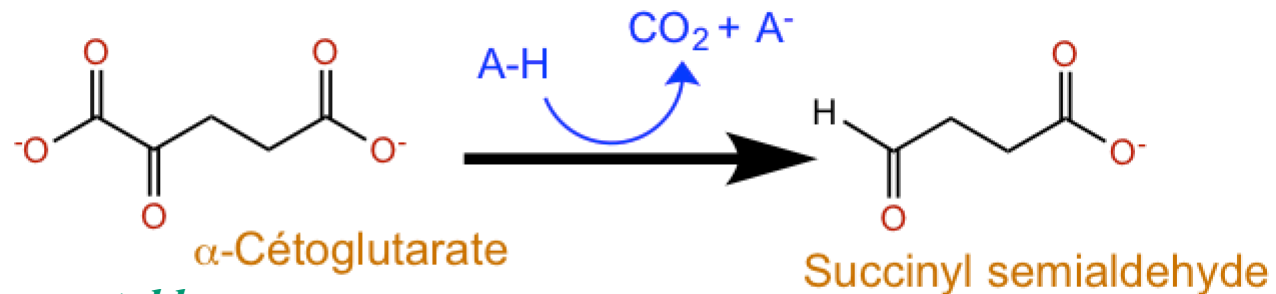
# $\alpha$ -Ketoglutarate $\Rightarrow$ Succinyl-CoA

## 5) $\alpha$ -Cétoglutarate $\rightarrow$ Succinyl CoA :

Le complexe  $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase est l'association de trois enzymes – une décarboxylase, une acyltransférase et une oxydo-réductase – agissant séquentiellement dans cet ordre pour catalyser, en 3 étapes, la transformation de l' $\alpha$ -cétoglutarate en succinyl-CoA avec dégagement de  $\text{CO}_2$  et production de  $\text{NADH} + \text{H}^+$ .



### a) 1<sup>ère</sup> Étape : $\alpha$ -Cétoglutarate $\rightarrow$ Succinyl semialdehyde

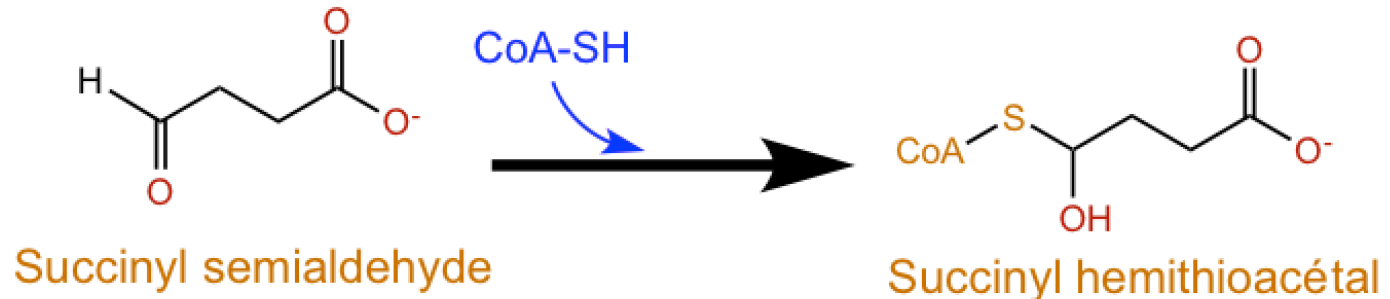


### Réponses développées au tableau

- Comment s'appelle cette réaction ? (0.5 point)
- Dessinez le mécanisme de cette réaction. (2 points)

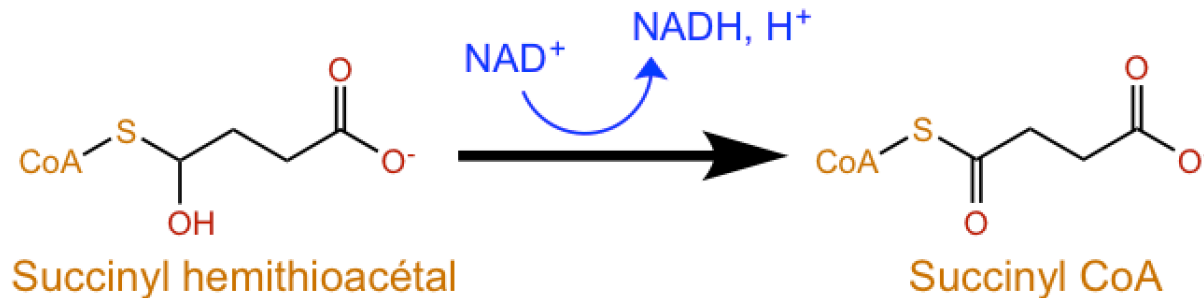
# $\alpha$ -Ketoglutarate $\Rightarrow$ Succinyl-CoA

b) 2<sup>ème</sup> Étape : *Succinyl semialdehyde*  $\rightarrow$  *Succinyl hemithioacétal* :

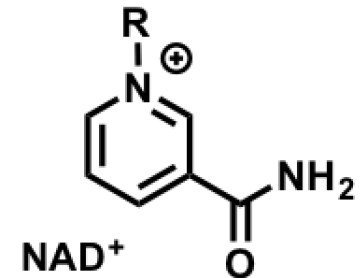


- Dessinez le mécanisme de cette réaction. (2 points)

c) 3<sup>ème</sup> Étape : *Succinyl hemithioacétal*  $\rightarrow$  *Succinyl CoA* :



Pour rappel :



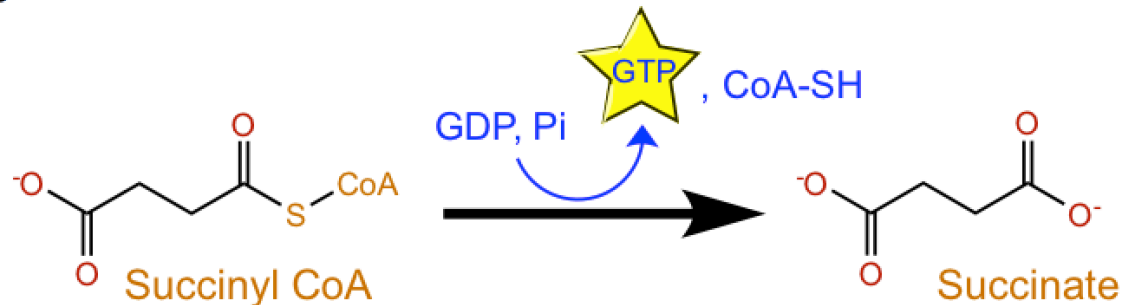
- Sur quel type de réaction est basée cette étape ? (0.5 point)

- Dessinez le mécanisme de cette réaction. (2 points)

*Réponses développées au tableau*

# *Succinyl-CoA* $\Rightarrow$ *Succinate*

## 6) *Succinyl-CoA* $\rightarrow$ *Succinate* :

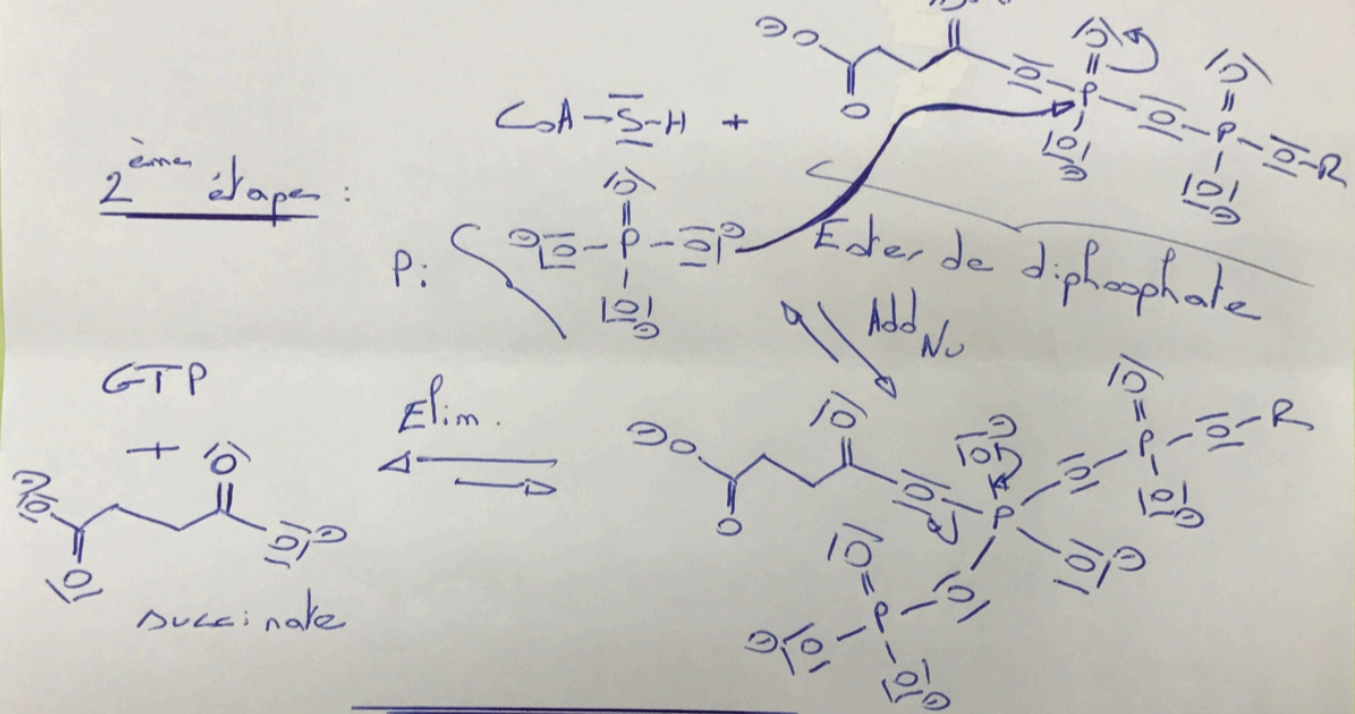
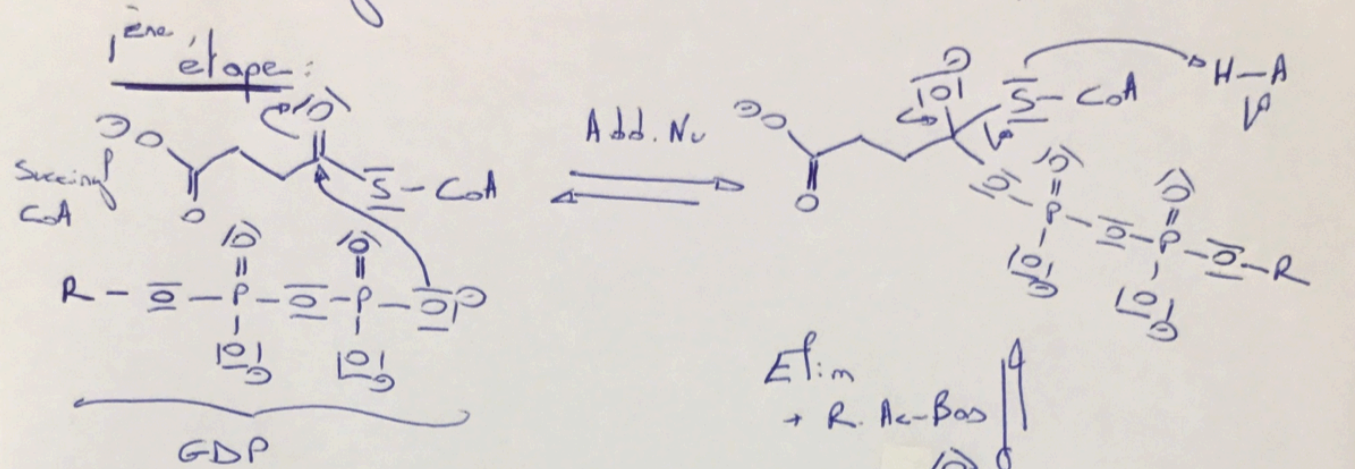


La succinyl-CoA synthétase convertit d'abord la succinyl-CoA en un ester de diphosphate tout en libérant la Coenzyme-A (*1<sup>ère</sup> étape*). Puis sous l'action d'un anion phosphate, sont produits le succinate et une molécule de GTP (*2<sup>ème</sup> étape*). Rappel *Pi* = phosphate inorganique  $PO_4^{3-}$

- Dessinez le mécanisme de cette transformation comprenant les 2 étapes. (3 points)

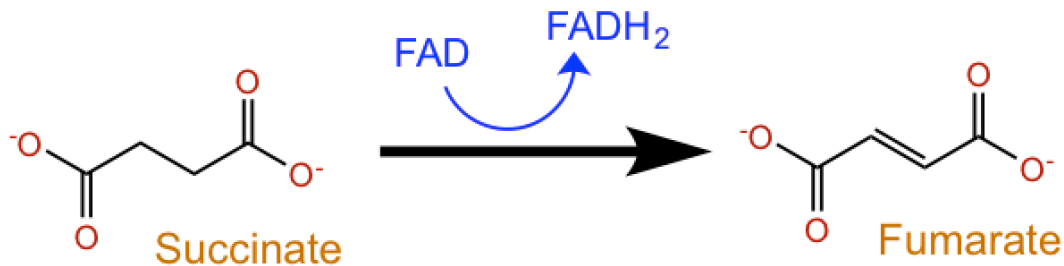
# Succinyl-CoA $\Rightarrow$ Succinate

4) Succinyl CoA  $\rightarrow$  Succinate: (2 étapes  $\times$  2 = 4 points)

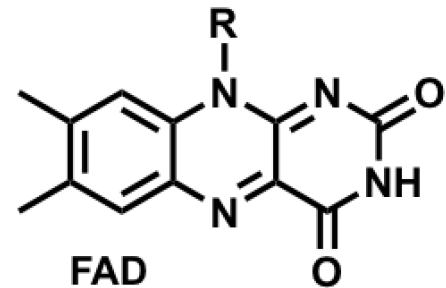


# *Succinate* $\Rightarrow$ *Fumarate*

## 7) *Succinate* $\rightarrow$ *Fumarate* :



Pour rappel :



Par catalyse basique, la succinate déshydrogénase permet la formation du fumarate en présence du cofacteur FAD.

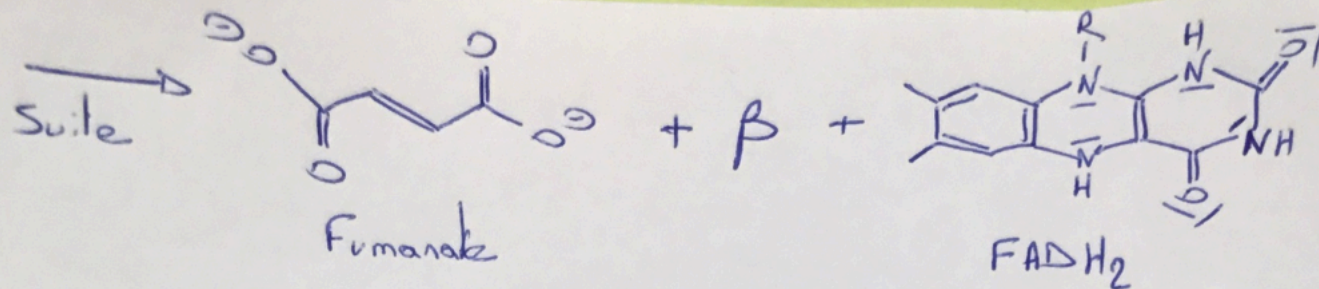
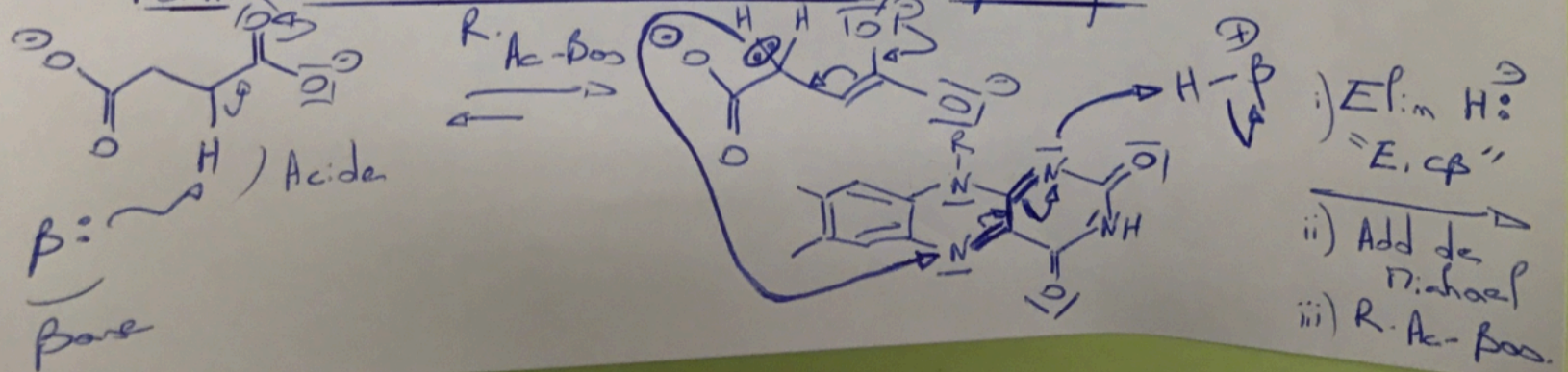
- Sur quel type de réaction est basée cette transformation ? (0.5 point)
- Dessinez le mécanisme de cette transformation. (2 points)

# Succinate $\Rightarrow$ Fumarate

5) Succinate  $\rightarrow$  Fumarate (2 étapes : 0.5 + 1.5 = 2pts)

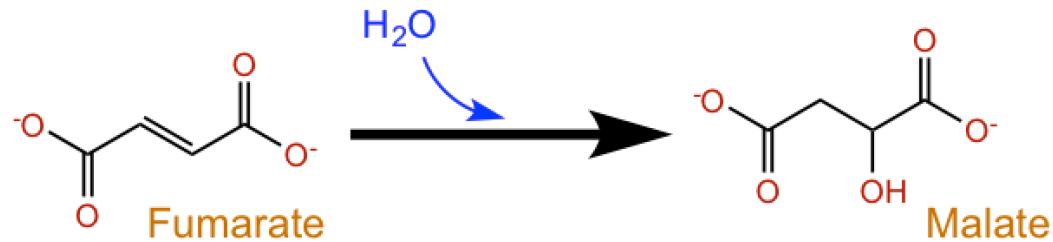
• Cette transformation est basée sur une réaction des types oxydation (0.5 point)

Formation des l'énolate - Catalyse basique



# *Fumarate* => *Malate*

## 8) *Fumarate* → *Malate* :



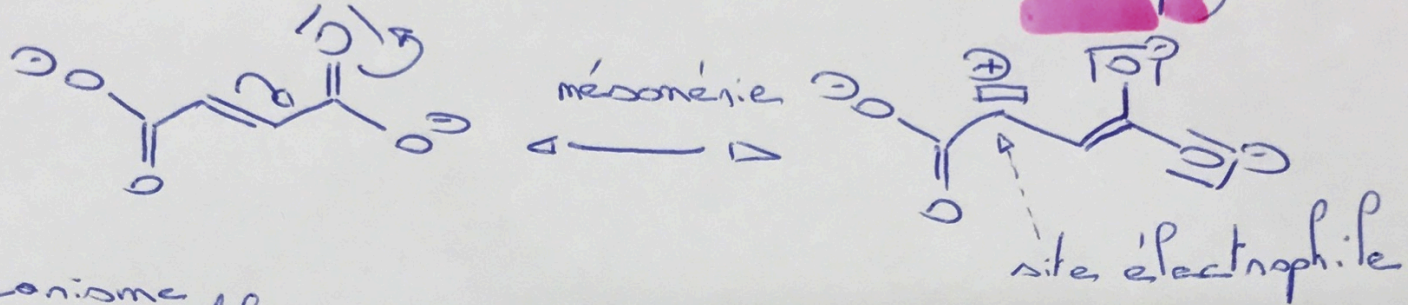
La fumarase (lyase) catalyse l'hydratation du fumarate en malate.

- Représentez une forme limite de résonance du fumarate ? (0.5 point)
- En s'appuyant sur la réponse précédente, dessinez le mécanisme de cette transformation. (2 points)

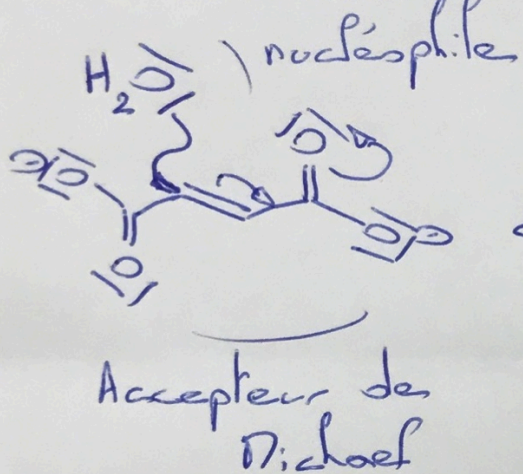
# Fumarate $\Rightarrow$ Malate

6) Fumarate  $\rightarrow$  Malate (2 étapes : 1+1 = 2pts)

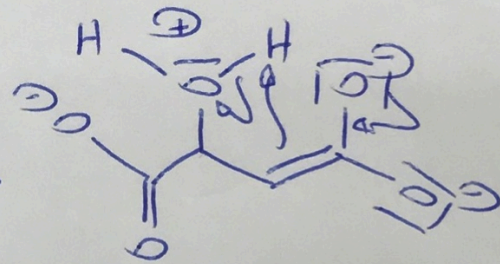
• Forme mésomère du Fumarate (0.5 pt)



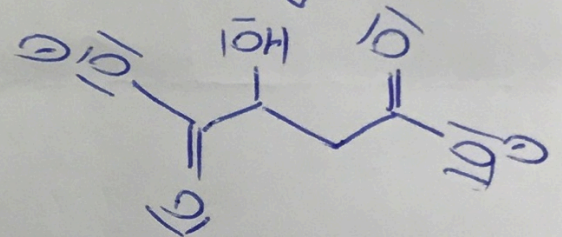
• Mécanisme



Add de Michael



Prototropie



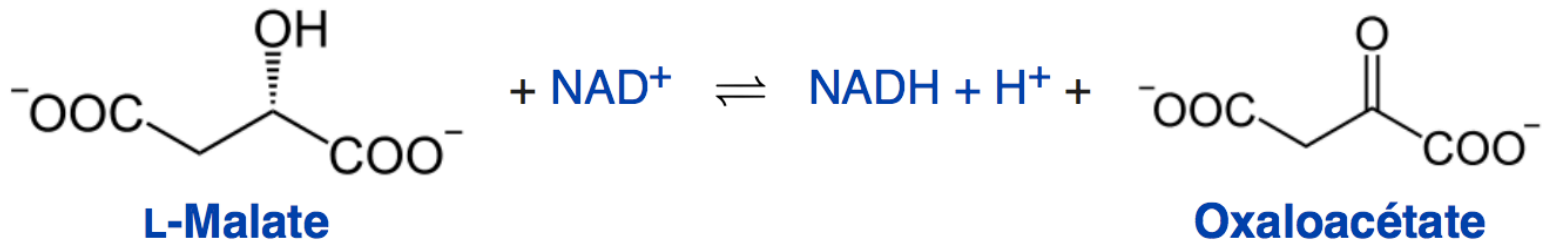


# Malate => Oxaloacétate



## 9) Malate → Oxaloacétate :

### Oxydation du malate : fermeture du cycle [\[ modifier | modifier le code \]](#)

La malate déshydrogénase, une oxydoréductase, convertit le L-malate en oxaloacétate avec formation de  $\text{NADH} + \text{H}^+$ .

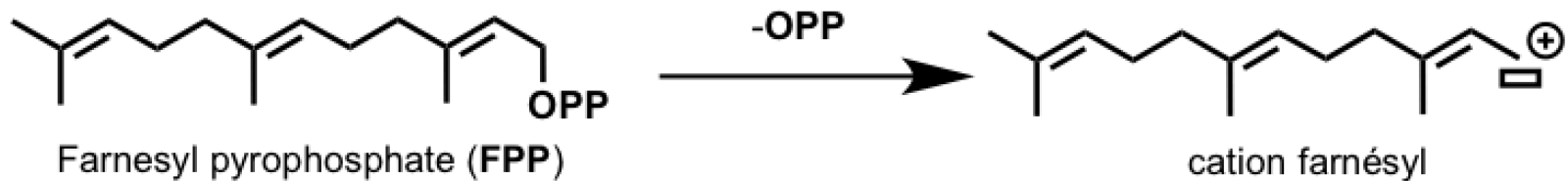


*Malate déshydrogénase* – EC 1.1.1.37 

Cette réaction est catalysée par une malate déshydrogénase  $\text{NAD}^+$ -dépendante (EC 1.1.1.37 ) chez les eucaryotes et quinone-dépendante (EC 1.1.5.4 ) chez les procaryotes<sup>7</sup>.

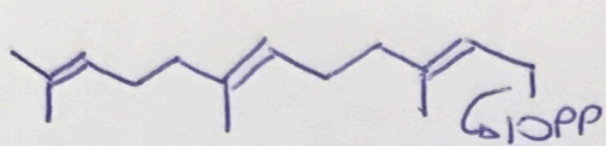
# Exercice Carbocations

On rappelle qu'en libérant un anion pyrophosphate ( $\text{PP}_0^-$ ), le pyrophosphate de farnésyle (FPP) génère le cation farnésyl, comme cela est représenté dans le schéma ci-dessous :



- Dessinez l'autre forme limite de résonance du cation farnésyl, et justifiez parmi ces deux formes, celle qui est la plus stable ? (0.5 point)

# Exercice Carbocations

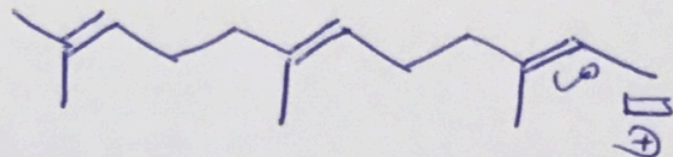


FPP

(0.5 point)

Groupe phosphate  
partant

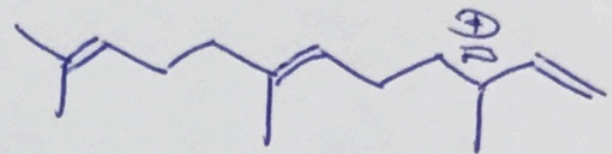
$H_2O$   
polaire protique  
(formation d'un carbocation)  
 $S_N1$  - 1<sup>ère</sup> étape



cation farnesyl

allylique I

↕  
mésomérisation



allylique III  
+ stable

• Explications:

Carbocation III est  $\oplus$  stable

que carbocation I grâce aux

effets inductifs donneurs (+I)

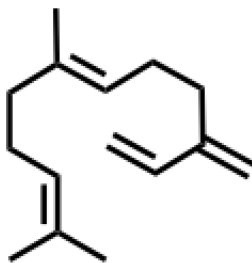
des groupements alkyles adjacents

# Exercice Carbocations

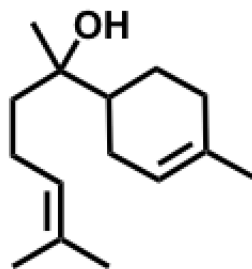
Le cation farnésyl subit alors une série de réactions (addition, transposition, élimination, réaction acido-basique...) conduisant au produit final escompté.

– Proposez un mécanisme expliquant la biosynthèse des 4 monoterpènes suivants à partir de la forme mésomère la plus stabilisée du cation farnésyl. On donne le nombre de réactions pour chaque produit à partir de ce cation. (1 + 1.5 + 2 + 2 points)

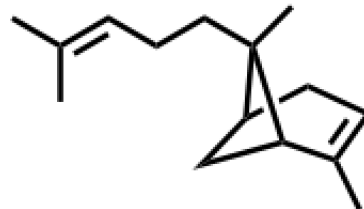
*N.B : La fonction oxygénée pourrait provenir de l'attaque de l'eau sur un carbocation. N'oubliez pas de vous repérer grâce au motif prényl en bout de chaîne  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$*



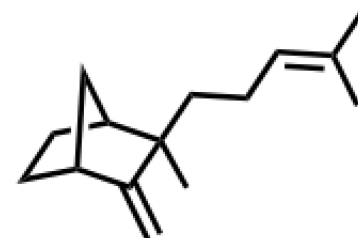
$\beta$ -farnésène  
(1 étape)



$\alpha$ -bisabolol  
(3 étapes)

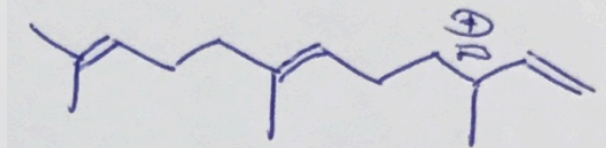


$\alpha$ -bergamotène  
(4 étapes)

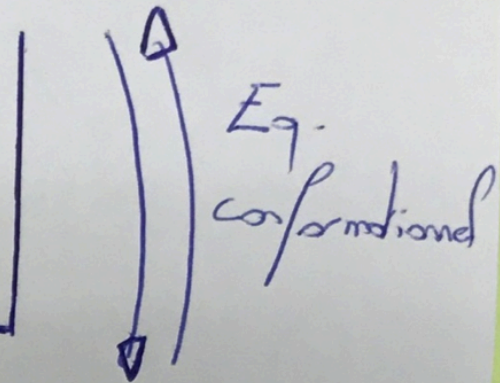


$\beta$ -santalène  
(4 étapes)  
**Bonus!!!**

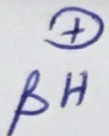
# $\beta$ -Farnesène



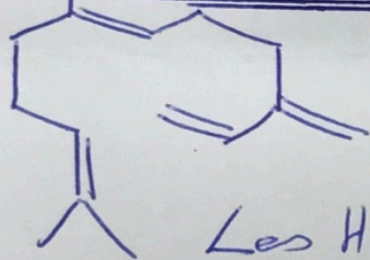
allylique  
+ double



$\beta$ -Farnesene (1 point)

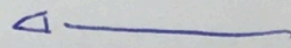


+



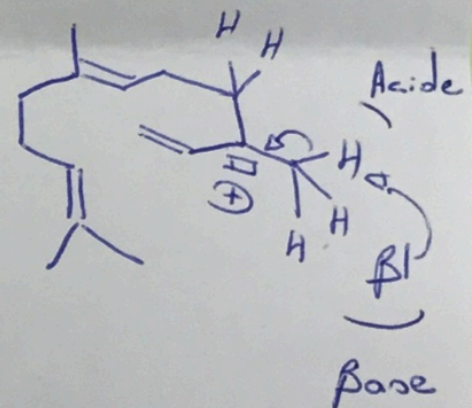
Les H qui sont attachés sont ceux qui sont le  $\oplus$  accessible

$\beta$ -Elim.



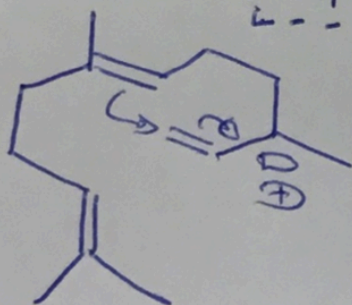
( $E_1$ )

contrôle cinétique

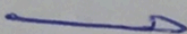


# $\alpha$ -Bisabolol

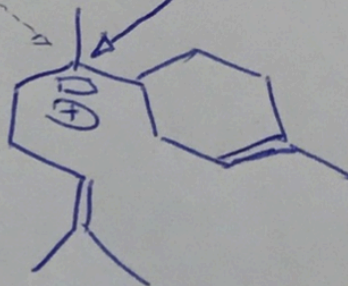
$\alpha$ -Bisabolol : (3x0.5 = 1.5 points) electrophile  
étapes



Add. Elect.



posé



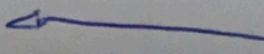
$H_2O$

nucleophile

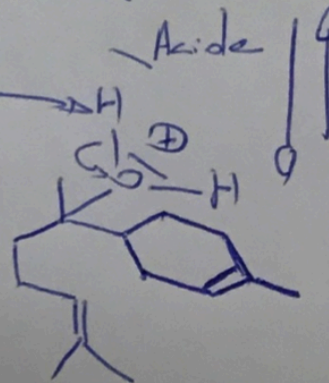
$\beta$

Acide

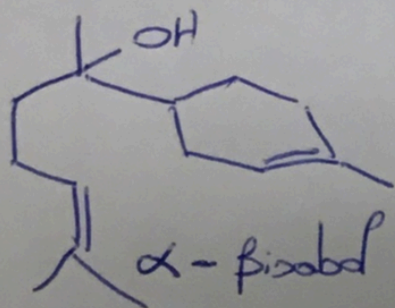
Reaction



Acido-posique

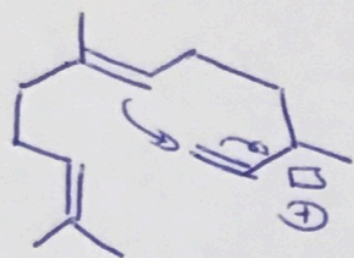


Addition  
Nucleophile

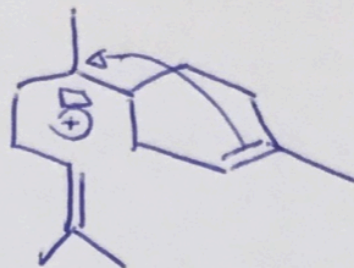


$\alpha$ -bisabolol

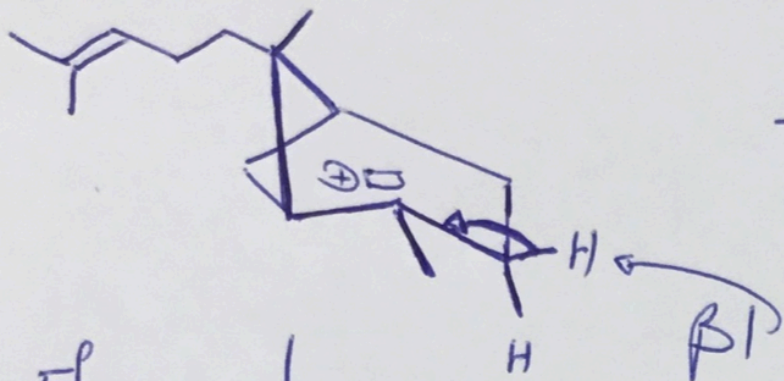
$\alpha$ -bergamotène: (4 étapes x 0.5 = 2 points)



Add. Elect.

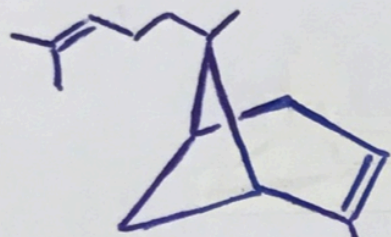
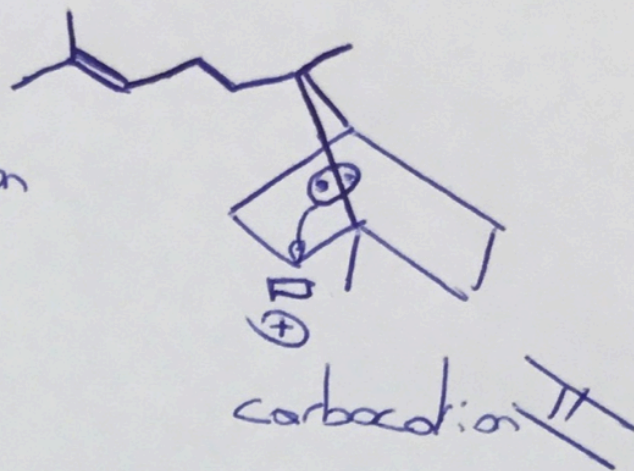


Add Elect.

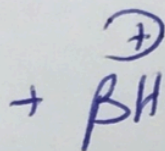


$\beta$ -Elim.  
(E<sub>1</sub>)

Transposition



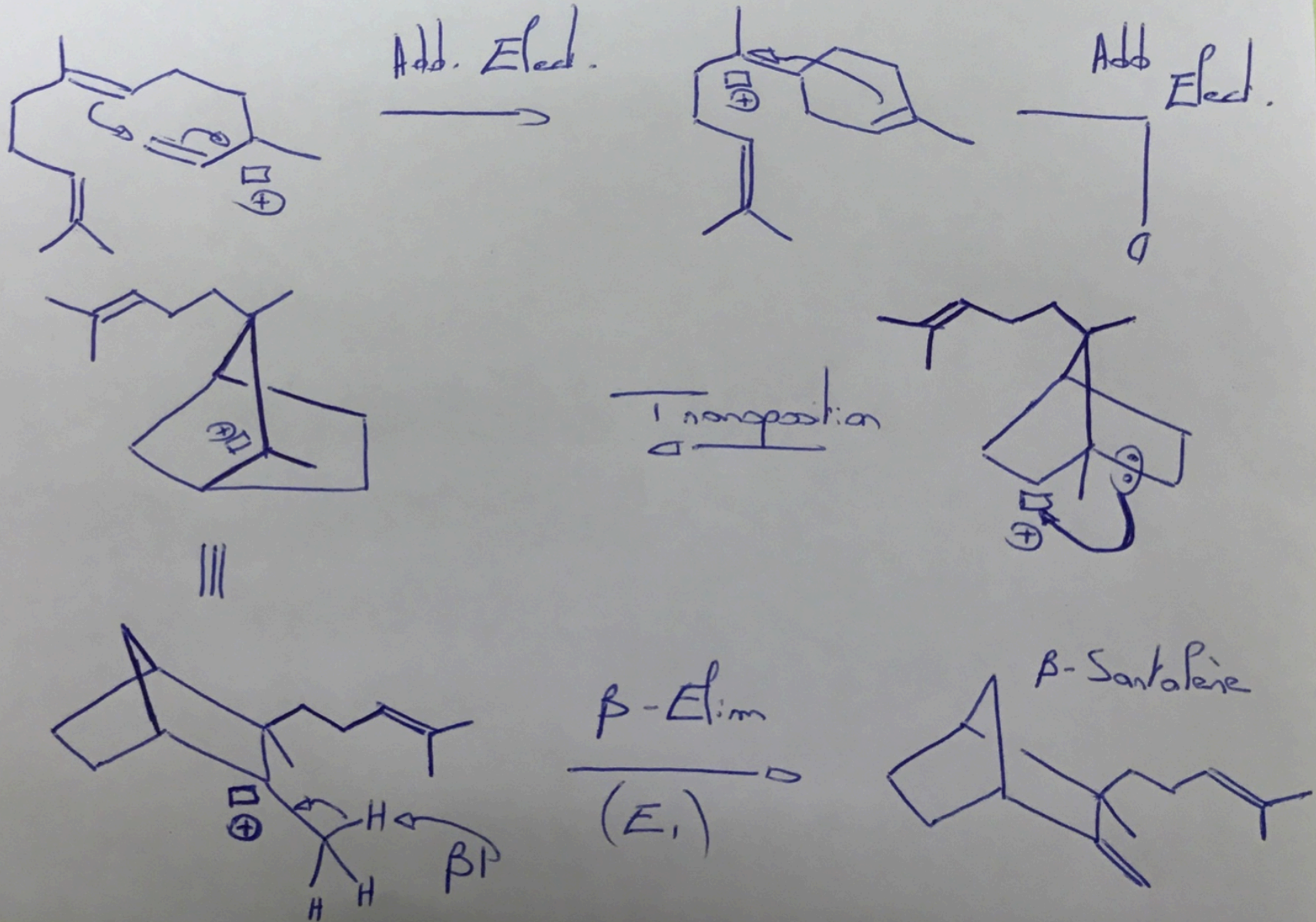
$\alpha$ -Bergamotène



$\alpha$ -Bergamotène

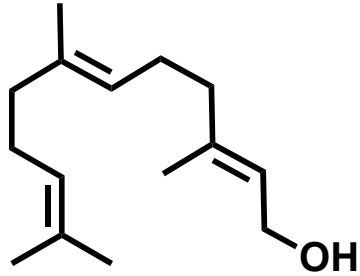
# $\beta$ -Santalène (bonus)

$\beta$ -Santalène: (4 étapes x 0.5 = 2 points)

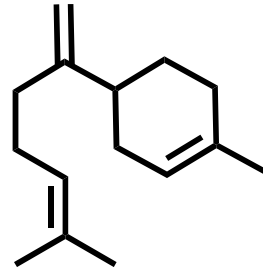




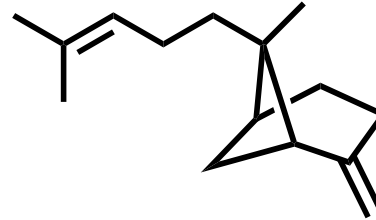
# *Biosynthèse Terpénoïdes – Session 2*



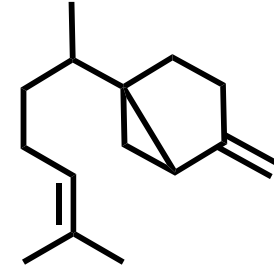
*$\beta$ -farnésol*  
(2 étapes)



*$\beta$ -bisabolène*  
(2 étapes)



*$\beta$ -bergamotène*  
(3 étapes)



**Sesquisabinène**  
(4 étapes)  
**Bonus!!!**

*Réponses développées au tableau*

## *Question de cours (Sucre) – Session 1*

Considérons l'isomère suivant du Glucose dans sa forme ouverte, qui s'appelle en nomenclature IUPAC :

$(2S, 3S, 4R, 5S)$ -2, 3, 4, 5, 6-pentahydroxyhexanal

- Dessinez-le selon les conventions de Cram. (2 points)
- Représentez-le selon les conventions de Fisher. (1 point)
- Ce sucre est-il (L) ou (D) ? Justifiez. (0.5 point)

## *Sucre – Session 2*

Considérons l'isomère suivant de l'Altrose dans sa forme ouverte, qui s'appelle en nomenclature IUPAC :

$(2S, 3R, 4R, 5R)$ -2, 3, 4, 5, 6-pentahydroxyhexanal

- Dessinez-le selon les conventions de Cram. (2 points)
- Représentez-le selon les conventions de Fisher. (1 point)
- Ce sucre est-il (L) ou (D) ? Justifiez. (0.5 point)