

Epreuve : CT Chimie Biologique

Date : 20 Juin 2018

Filière : SV 2^{ème} année

Calculatrice interdite. Modèle moléculaire autorisé.

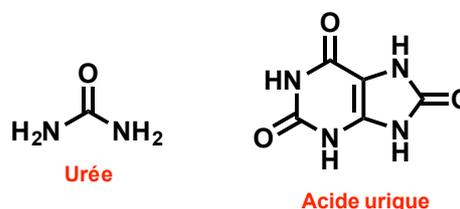
Données : 1H, 6C, 7N, 8O, 15P, 16S

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 β sont des sites neutres de l'enzyme, respectivement acides et basiques, qui donneront donc A^- et βH^+ .
- 4) **la nature de chaque étape.**
- 5) Pour vous aider, vous pouvez mentionner 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.

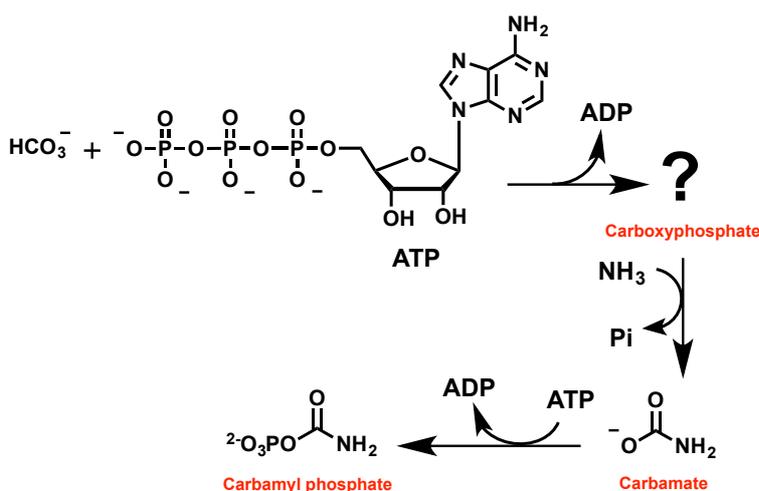
Exercice 1 : Cycle de l'urée (20.5 points)

L'ammoniaque libérée au cours du catabolisme des acides aminés peut être éliminée par trois voies différentes en fonction de l'organisme considéré. Les poissons et autres animaux aquatiques excrètent l'ammoniaque dans le milieu aqueux qui les entoure. Les organismes terrestres, quant à eux, doivent d'abord transformer l'ammoniaque en substances moins toxiques, soit en urée pour les mammifères, soit en acide urique pour les reptiles et les oiseaux.



Questions Générales (2.5 points) :

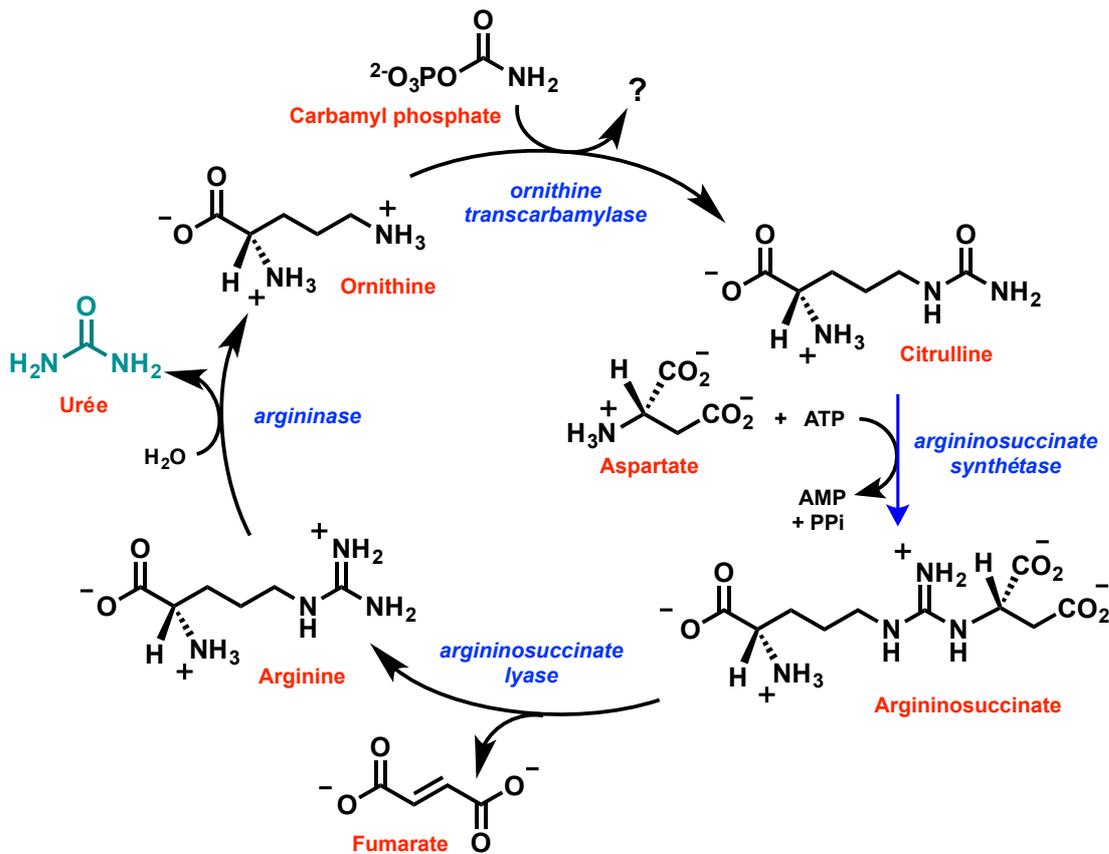
- Combien y a-t-il d'électrons π dans chacune de ces molécules, ci-dessus ? (2 x 0.5 point)
- Dessinez une forme mésomère pour chaque molécule, ci-dessus. (2 x 0.5 point)
- Représentez l'hybride de résonance de l'urée ? (0.5 point)



La transformation de l'ammoniaque en urée nécessite tout d'abord, la formation du **carbamyl phosphate**. Ce dernier provient d'une série de réactions, dont la première est catalysée par la **carbamyl phosphate synthétase I**. Par activation de l'ATP, cette enzyme va permettre l'obtention du **carboxyphosphate** à partir de l'ion bicarbonate HCO_3^- . Puis par addition nucléophile de l'ammoniac, le carboxyphosphate va conduire au **carbamate**, lequel va être phosphorylé par un second équivalent d'ATP en vue de produire le **carbamyl phosphate**.

- Donnez la structure du carboxyphosphate (0.5 point) et expliquez par un mécanisme son obtention. (1 point)
- À quoi sert cette étape ? (0.5 point)
- Détaillez le mécanisme de formation du carbamate ? (1.5 points)
- Écrivez le mécanisme d'obtention du carbamyl phosphate. (1 point)

Le carbamyl phosphate entre ensuite dans le cycle de l'urée, un processus en quatre étapes qui peut être résumé de la façon suivante :

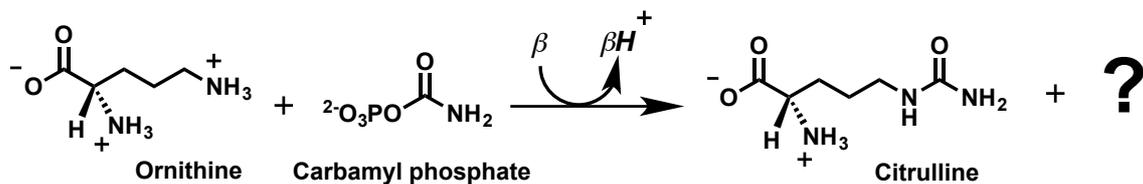


- Complétez toutes les structures du cycle ci-dessus, en rajoutant les doublets non-liants. (1 point)

On se propose d'étudier les étapes qui constituent ce cycle.

1) Ornithine + Carbamyl Phosphate → Citrulline + ? :

Grâce à une catalyse basique, l'amine terminale de l'ornithine réagit avec le carbamyl phosphate pour conduire à la formation de la citrulline. Cette réaction est catalysée par l'ornithine transcarbamylase.



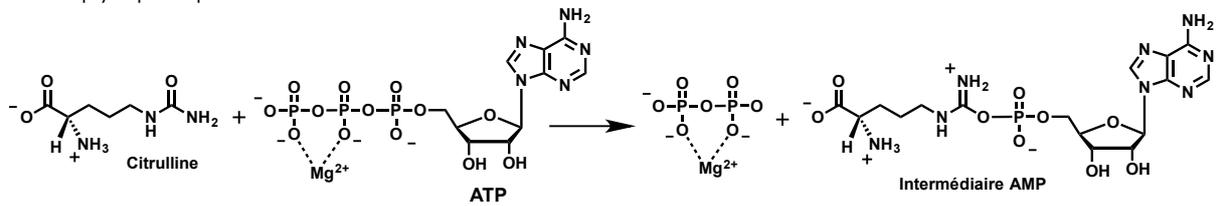
- Représentez l'ornithine en projection de Fischer, et explicitez si cette dernière est L ou D. (1 point)
- Dessinez le produit manquant et nommez-le. (0.5 point)
- Détaillez le mécanisme de cette première étape. (2 points)

2) Synthèse de l'argininosuccinate

Au cours de la seconde étape, l'aspartate se condense sur un intermédiaire activé de la citrulline pour conduire à la formation de l'argininosuccinate. Cette réaction est catalysée par l'argininosuccinate synthétase.

a) 1^{ère} sous-Étape : Citrulline + ATP → Intermédiaire AMP + P_{Pi}

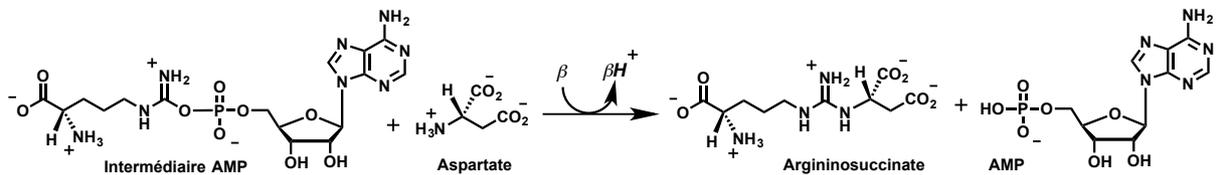
Dans un premier temps, la citrulline est activée par l'ATP selon la réaction, ci-dessous. Cela va conduire à la formation d'un intermédiaire adénosyl monophosphate ainsi qu'à la libération d'un anion pyrophosphate.



- À quoi sert l'ion Mg²⁺ ? (0.5 point)
- Dessinez le mécanisme de cette première sous-étape ? (1 point)

b) 2^{ème} sous-Étape : Intermédiaire AMP + Aspartate → Argininosuccinate + AMP

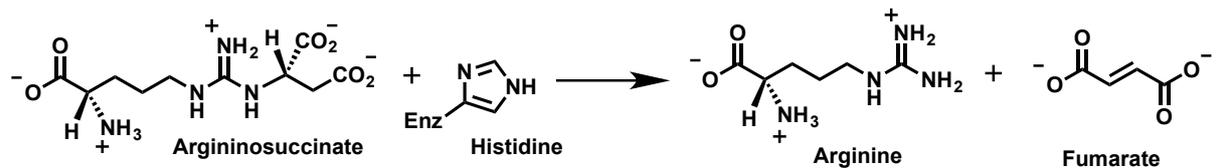
Au travers d'une catalyse basique, l'aspartate va s'ajouter sur l'intermédiaire adénosyl monophosphate, pour conduire ensuite à la formation de l'argininosuccinate ainsi qu'à la libération de l'AMP.



- Détaillez le mécanisme de cette réaction. (1.5 points)

3) Argininosuccinate → Arginine + Fumarate

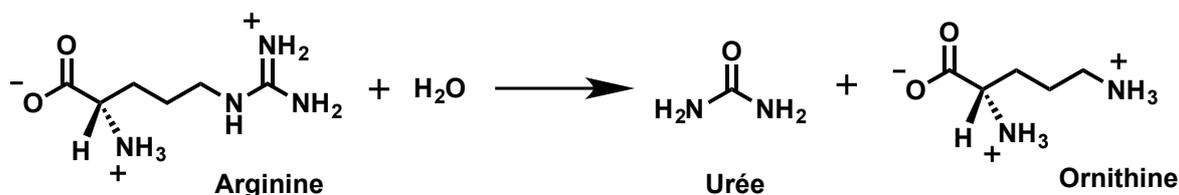
La 3^{ème} étape du cycle de l'urée est une réaction catalysée par l'argininosuccinate lyase. Cette dernière permet de transformer l'argininosuccinate en 2 autres molécules : l'arginine et le fumarate. Une histidine de l'enzyme joue ici le rôle de base.



- Sur quel type de réaction est basée cette transformation ? (0.5 point)
- Pourquoi le motif Imidazole de l'histidine est aromatique ? (1 point)
- Écrivez une forme limite de résonance pour ce motif, mettant en évidence son rôle de base ? (0.5 point)
- Écrivez le mécanisme de cette réaction. (1.5 points)

4) Hydrolyse de l'arginine : Arginine + H₂O → Urée + Ornithine

L'étape finale du cycle de l'urée consiste à hydrolyser l'arginine pour régénérer l'ornithine en libérant l'urée. Cette réaction est catalysée par l'argininase. Cette enzyme contient un ion Mn²⁺, et permet l'addition d'eau sur la double liaison C=NH₂⁺ puis l'élimination de l'ornithine à partir d'un intermédiaire tétraédrique.



- En vous basant sur les explications précédentes, dessinez le mécanisme de cette étape finale. (2 points)
- Pourquoi ce cycle de l'urée peut être considéré comme catalytique ? (0.5 point)

Exercice 2 : (8 points)

On rappelle qu'en libérant un anion pyrophosphate (PPO⁻), le pyrophosphate de géranyle (GPP) génère le cation géranyle, comme cela est représenté dans le schéma ci-dessous :

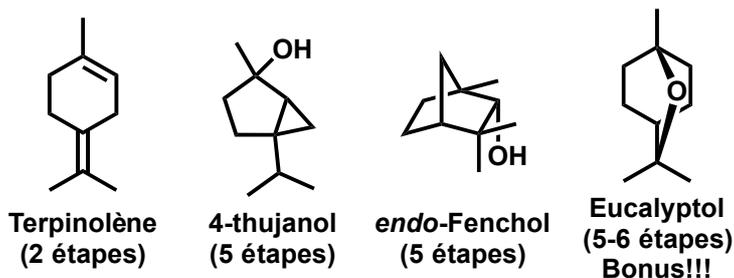


- Dessinez l'autre forme limite de résonance du cation géranyle, et justifiez parmi ces deux formes, celle qui est la plus stable ? (0.5 point)

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

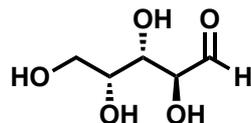
- Proposez un mécanisme expliquant la biosynthèse des 4 monoterpènes suivants à partir de la forme mésomère la plus stabilisée du cation géranyle. On donne le nombre de réactions pour chaque produit à partir de ce cation. (1 + 2 + 2 + 2.5 points)

N.B : N'oubliez pas de vous repérer grâce au motif prényl -CH₂-CH=C(CH₃)₂ en bout de chaîne. L'ajout d'un atome d'oxygène peut provenir de l'addition d'une molécule d'eau.



Exercice 3 : Question de cours (3.5 points)

Considérons l'isomère suivant du Lyxose, dans sa forme ouverte :



- a. Identifiez les carbones asymétriques à l'aide d'astérisques et déterminez leur configuration (R ou S) selon les règles CIP. (1.5 points)
- b. Nommez ce sucre dans le système IUPAC. (0.5 point)
- c. Représentez-le selon les conventions de Fisher. (1 point)
- d. Ce sucre est-il (L) ou (D) ? Justifiez. (0.5 point)