

Association des Etudiants
en Médecine de Nice
UFR Médecine

28 Avenue Valombrese
06107 Nice Cedex 2
www.carabinsnicois.fr
vproneo@gmail.com



DCEM 1

2008/2009

Ronéo n°27

Semaine du 27/04/2009

Matière : Chimie Organique

0,50€

Voici la dernière Ronéo de l'année 2008/2009, l'ensemble des « ronéistes » et moi-même espérons que ce support de travail a répondu à vos attentes et vous a bien aidé tout au long de l'année.

Vous étiez plus de 800 inscrits (ce qui est une augmentation par rapport à l'année dernière) au début de l'année et plus de 750 à venir chercher votre ronéo la semaine dernière, j'en conclus que la qualité devait être acceptable :) Cependant, je pense qu'il est encore largement possible d'améliorer le concept de la Ronéo, c'est pourquoi je vous demande de ne pas hésiter si vous avez des remarques, des critiques ou des idées à envoyer un mail contenant celles-ci à vproneo@gmail.com.

Mais la meilleure manière d'apporter votre pierre à l'édifice est de participer à la ronéo P1 !!! Tous ceux qui seraient intéressés par un poste de rédacteur (pour les chanceux qui seront en P2 dans quelques mois...) n'hésitez pas à vous faire connaître auprès de nos successeurs le jour des choix en amphitheâtre ou d'envoyer un mail à l'adresse précédente si vous souhaitez en savoir plus ! ;)

Enfin, je vous « présente » le nouveau membre du Bureau Des Etudiants (fraichement élu) chargé de la Ronéo pour l'année prochaine : Réda BENZEKRI (ex-tuteur d'anatomie).

Voilà, je crois que j'ai tout dit, il ne me reste plus qu'à vous souhaiter bonne chance et bon courage pour votre concours et puis profitez bien de vos vacances, vous les avez bien méritées :D

Anne et Jeff

Association des Etudiants
en Médecine de Nice
UFR Médecine

28 Avenue Valombrose
06107 Nice Cedex 2
www.carabinsnicois.com
vproneo@gmail.com



PCEM 1

2008/2009

Chimie Organique

Date : 27/04/09

Ronéo N° : 15

Cours : Chimie organique des « chemins biologiques »

Professeur : Pr O. Thomas

rédacteur : ARMESSEN Charlotte

Nombre de pages : 12

DCP Médical
Distributeur de grandes marques

Matériel médical pour professionnels de la santé

www.dcpmedical.fr
Téléphone: 04.93.39.66.88 / Télécopie: 04.93.99.45.41
1, rue du Pont Romain 06400 Cannes

Chimie organique des « chemins » biologiques

Cette partie fera essentiellement l'objet de questions de cours le jour du concours.

Il ne demande pas de connaître le nom des enzymes responsables des réactions mais juste les coenzymes et les cofacteurs qui sont responsables des réactions. Bien entendu dans le milieu biologique on va utiliser d'autres types de réactifs que ceux utilisés en milieu organique.

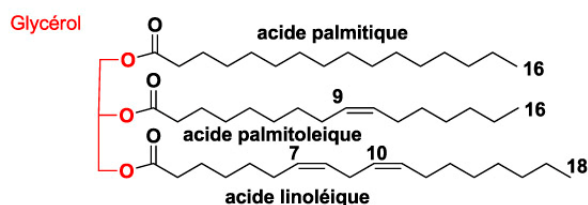
On va voir 4 classes de composés :

I/ Les lipides

On va revoir quelques définitions déjà vues en biochimie, ce qui va nous permettre de savoir comment ces molécules sont synthétisées dans l'organisme.

Définition : un lipide est une petite molécule naturelle qui a une solubilité limitée dans l'eau et qui peut être extraite de tout organisme par un solvant organique apolaire.

Les huiles végétales et les graisses animales sont les lipides les plus courants. Les deux sont constitués de triglycérides ou triacylglycérols.



Ici les fonctions essentielles sont les fonctions esthers et c'est très souvent un glycérol qui va porter les parties lipidiques. Dans la plupart des cas, le glycérol est lié à 3 fonctions esthers qui représentent la partie apolaire des dérivés d'acides gras. Les dérivés d'acides gras sont plus ou moins saturés. Très souvent ces doubles liaisons sont de configuration Z. [Les noms ne sont pas à connaître.]

Généralement le glycérol est la base de fixation de groupements très apolaires.

Pour la nomenclature des acides gras => C_n : m avec n le nombre de C de la chaîne carbonée et m le nombre d'insaturations.

Ce qu'il faut retenir : les huiles végétales ont plus d'insaturations que les graisses animales. C'est pour cela qu'elles sont meilleures pour l'organisme.

A partir du moment où l'on a une chaîne carbonée qui n'a pas d'insaturation, il n'y a pas de réaction de liaison possible. On a vu qu'au niveau de la réactivité du C sp³, sur un CH₂ on va rien faire. Par contre si on a une double liaison C=C, on a un certain nombre de réactions (hydrohalogénéation, hydrogénation...). En milieu biologique, ce qui va se passer sur les insaturations se sera essentiellement des hydratations ou des oxydations de la double liaison. Pour les liaisons C-H ça sera très dur car on a un C saturé et c'est pour cela que les acides gras insaturés sont plus utilisés que les saturés.

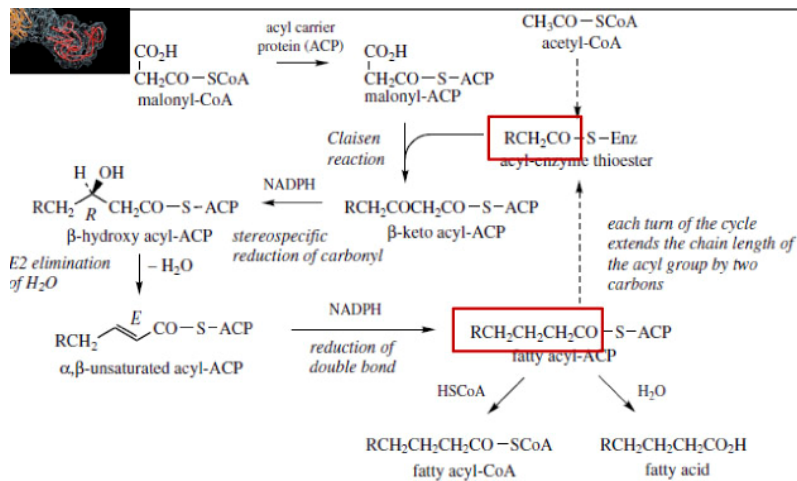
1°) Biosynthèse des acides gras

Il faut connaître les réactions clés de la création des acides gras.

Bloc de construction : on va se rendre compte que très souvent on aura des blocs de construction qui sont essentiels à la biosynthèse d'un certain nombre de composés clés. Ceux qui sont essentiels à la création d'acides gras sont les blocs de construction en C₂ (ils vont apporter 2C chacun).

Ici il s'agit d'enzymes complexes, très volumineuses qui vont pouvoir enchaîner plusieurs réactions pour conduire à la production d'acides gras.

Au niveau de la chimie organique, la réaction essentielle c'est la réaction de Claisen qui permet de créer une liaison C-C et d'introduire un C en C₂. Au fur et à mesure, on va allonger.



Le bloc de construction en C2 va apporter 2C (groupement acétyl). Comment il l'introduit ? La fonction thioesther joue un rôle très important là dedans. Cette fonction thioesther, beaucoup plus que la fonction esther, permet de créer, de participer à un certain nombre de réactions, en particulier quand elle est liée au coenzyme A (CoA). Lorsque l'acétyl est activé sous forme de CoA, de thioesther, on a une réactivité bien supérieure à une fonction acide carboxylique ou une fonction esther. Ce qui va permettre d'introduire un bloc de construction en C2, c'est une fonction acétyl activée sous forme de malonyl. Ici on a $\text{CO}_2\text{HCH}_2\text{CO}$ avec un dérivé d'acyl = dérivé de l'acide malonyl qui s'appelle donc malonyl-CoA.

Il va se fixer sur une protéine porteuse d'acyl qui va permettre de fixer le CoA. ACP = protéine porteuse d'acyl.

De l'autre côté, l'acétyl-CoA va se fixer par la fonction thioesther sur l'enzyme.

Grâce aux deux produits formés, on va pouvoir utiliser une réaction de Claisen : décarboxyler pour créer une liaison entre le CH_2 et le CO . On a formation de fonction polycétyl avec des enchainements CH_2CO .

De suite après il va y avoir une réduction, on va utiliser dans le milieu organique NABH_4 ou LiBH_4 alors que dans la nature on va utiliser un cofacteur qui est soit NADH soit NADPH et qui va donner un hydrure. C'est ça qui va permettre de réduire une fonction carbonyle (aldéhyde ou cétone) en fonction alcool.

Il est indispensable que ces réactions se passent au sein de l'enzyme mais il ne demande pas de les connaître (bien sur, très souvent les réactions d'oxydo-réd auront lieu au sein de l'enzyme déshydrogénase).

Ici c'est NADPH qui va donner l'hydrure. Ceci se fait de manière sélective de part la présence d'enzyme. Donc de manière stéréosélective, il n'y aura qu'une seule configuration qui va être donnée. Dans ce cas là c'est la configuration R (pas à retenir).

A retenir : s'il n'y a pas de NADH ou NADPH , on ne pourra pas réduire une fonction carbonyle dans le milieu naturel.

On forme un alcool secondaire et par la suite on va arriver à un acide gras par plusieurs réactions.

La première réaction c'est une déshydratation de type E2 (on n'a pas de base très forte qui nous permet de faire une E1cb dans la nature, on ne peut faire qu'un mécanisme E2 concertée). Sachez qu'en milieu naturel on ne fera essentiellement que des mécanismes qui sont concertés. Les liaisons se créent, se cassent dans un même temps, uniquement initié par la présence d'une base, d'un site actif, de choses comme ça. En tout cas on fait très souvent des mécanismes concertés en une seule étape, il y a un seul état de transition très généralement qui conduit, en particulier ici, de l'alcool secondaire à l'alcène.

On voit bien qu'ici les règles sont validées car on fait l'alcène le plus stable.

Ici l'insaturation que l'on forme n'est pas sur la gauche mais sur la droite parce qu'on a conjugaison avec le thioesther.

Après il peut se passer un certain nombre de chose et en particulier ce qui peut se passer c'est une réduction de l'insaturation de la double liaison $\text{C}=\text{C}$. Ici on a un thioesther α,β -insaturé (c'est un petit peu particulier) et là grâce à l'enzyme, on peut avoir une sélectivité pour réduire uniquement la double liaison $\text{C}=\text{C}$ et ne pas toucher au carbonyle du thioesther. NADPH va donner l'ion hydrure pour réduire la double liaison $\text{C}=\text{C}$ qui est conjuguée. Au final on a allongé l'acide gras.

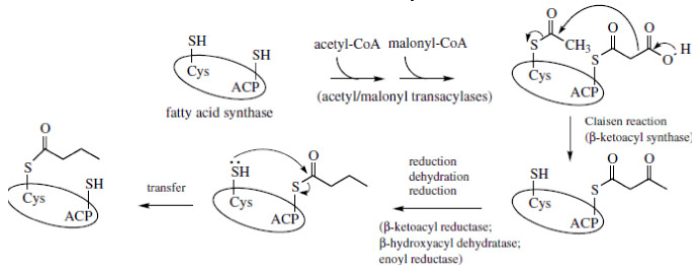
Pour libérer cet acide gras de la protéine, qu'est-ce qui faut faire ? on a un thioesther, il est bien évident que si l'on met de l'eau dans le milieu, avec l'enzyme il peut y avoir hydrolyse de la fonction thioesther pour aboutir à l'acide gras qui va ensuite se fixer sur le glycérol par la réaction d'estérification.

La catalyse acide est importante pour faire ça et nécessaire aussi, c'est pour cela qu'il faut une enzyme ainsi qu'une catalyse enzymatique qui permet d'hydrolyser ce thioesther.

A la fin on arrive à chaque fois à des carbones saturés. A partir du moment où l'on rajoute dans le complexe enzymatique des enzymes qui sont capables de déshydrogéner et qui sont capables de produire des insaturations et à chaque fois de configuration Z, on aura donc un acide gras insaturé qui se dessature au fur et mesure.

2°) Condensation de Claisen

La réaction clé de cette condensation est une condensation entre un thioester malonique et un thioester déclenchée par une décarboxylation. On fixe d'une part une fonction acétyl et de l'autre une fonction malonyl, ici ça revient à faire réagir l'énolate sur un dérivé d'acyl (thioester) grâce au CO₂. Cela se fait essentiellement en milieu basique.



Ici on décarboxyle un β céto-acyl en milieu basique ce qui aboutit à la création d'une liaison C-C entre le C de l'énolate qui est nucléophile et le C électrophile.

Ensuite ça continue, il y a une réduction par le NADPH, déshydratation puis encore une réduction pour obtenir cette chaîne saturée.

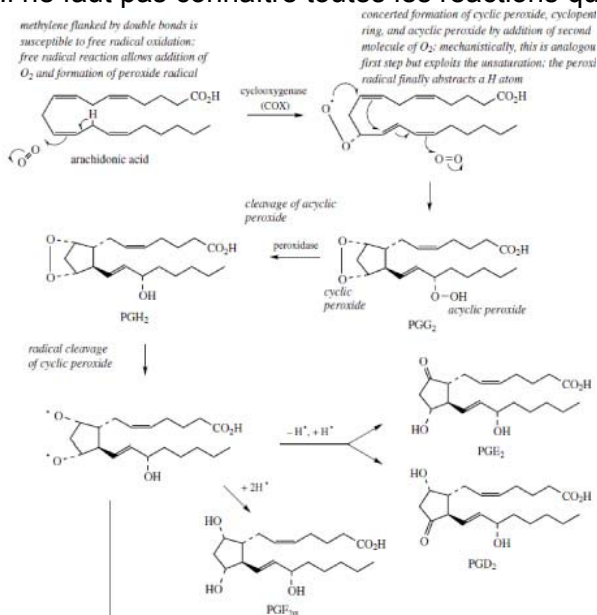
Pour finir il y a fixation sur le glycérol car là on a un acide gras qui s'allonge. La fixation se fait par une réaction d'estérification sur les thioester.

3°) Les prostaglandines

Ceux sont des lipides dérivés de l'acide arachidonique après cyclisation.

L'acide arachidonique n'est autre qu'un acide gras qui est poly-insaturé (4insaturations en position 5, 8...). Il est indispensable pour les organismes parce que c'est à partir de lui que l'on forme les prostaglandines.

[Il ne faut pas connaître toutes les réactions qui conduisent aux prostaglandines.]



L'acide arachidonique subit une oxydation. On aura essentiellement des oxydations lorsqu'il y aura des insaturations. L'oxydant que va utiliser la nature est l'oxygène. Très souvent ce qui déclenchera l'oxydation sera le dioxygène. Il faudra regarder s'il y a une déshydrogénase puis une cyclo-oxygénase qui vont permettre de fixer O₂ sur les insaturations des doubles liaisons C=C.

Très souvent on passe par une espèce radicale R. en effet un certain nombre de mécanismes réactionnels sur les systèmes biologiques font intervenir des espèces radicale R mais ce que vous devez connaître uniquement c'est la chloration des alcanes.

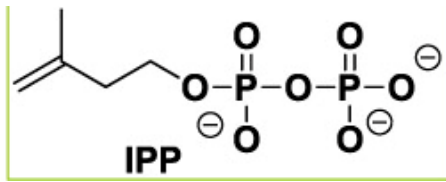
4°) Les terpénoïdes

Ils peuvent être plus ou moins indispensables à la survie de l'organisme.

Ex : les dérivés du cholestérol : les stéroïdes qui sont très importants.

Ce qu'il faut retenir sur les terpénoïdes : la voie de synthèse est complètement différente. Autant pour les triglycérides et les prostaglandines on utilise des blocs de construction en C2 alors qu'ici on utilise un bloc en C5 qui s'appelle le diphosphate d'isopentényle ou IPP.

La structure de ce composé là : il y a 5C et il est diphosphaté.



Ce qu'il faut retenir par rapport au diphosphate c'est qu'autant dans les milieux organiques on va plutôt utiliser des dérivés halogénés (Cl, Br...) pour faire des substitutions nucléophiles essentiellement autant dans les milieux biologiques, il y a très peu de dérivés halogénés. Donc ici ça sera essentiellement des dérivés phosphates. Le groupe phosphate va être très souvent utilisé par la nature comme groupe partant ; à chaque fois que l'on veut faire partir un OH, on va d'abord faire un phosphate qui pourra ensuite être substitué. C'est quasiment systématique, aussi bien sur les alcools que sur les acides carboxyliques (COOH----->COP).

=> Les dérivés halogénés dans la nature vont être remplacés par des monophosphates, des diphosphates, des triphosphates...

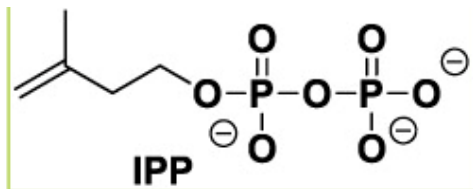
Comment on va faire ici pour introduire ces phosphates ?

C'est grâce à l'ATP. Il va transférer les P à la place des groupements OH.

Les terpénoïdes = grande famille, grande diversité.

Ce qu'il faut savoir :

Un terpène/monoterpène = composé qui possède 10C soit 2 blocs de construction en C5.



Dérivé du butanol avec un méthyl en 3. Systématiquement ça sera ça le bloc de construction en C5

La double liaison elle peut bouger un peu mais à chaque fois on retrouvera un méthyl en position 3.

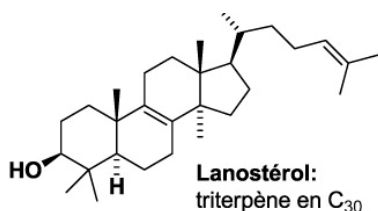
L'intérêt de ce composé : on a un Cδ+ (à côté du O) qui peut subir une attaque nucléophile et de l'autre côté on a un C avec double liaison, une insaturation qui est riche en électrons et qui peut donc provoquer des attaques nucléophiles sur un centre δ+. Donc si on mélange 2 molécules comme ceci, il peut se passer plein de choses.



Camphre:
monoterpène en C₁₀

On peut repérer l'origine de terpène avec 2 blocs de construction en C5 qui ont réagi l'un sur l'autre.

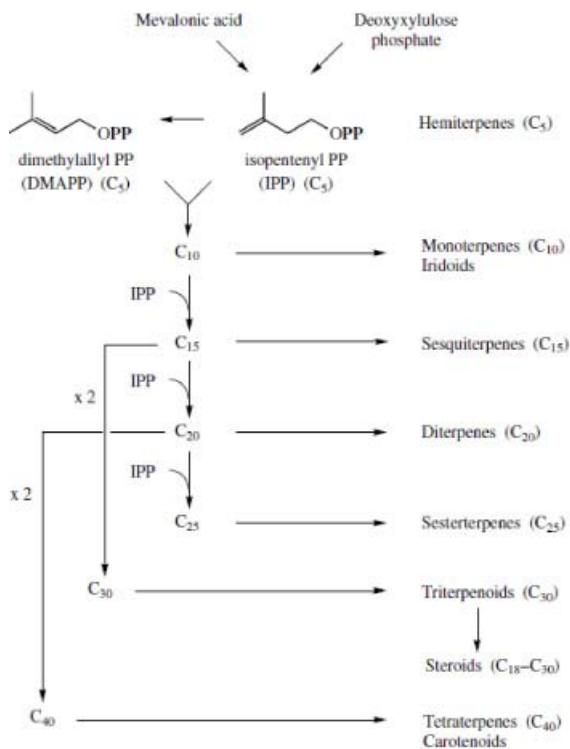
Bien sur on s'arrête pas à 2 blocs de constructions en C5, on peut en faire 3, 4, 5...



Lanostérol:
triterpène en C₃₀

Les dérivés triterpéniques à retenir sont les stéroïdes.

La biosynthèse des dérivés terpéniques passe par la création de liaison C-C entre deux unités en C5.



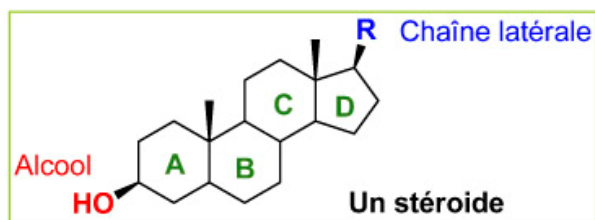
Ex :

On remarque que les stéroïdes sont issus des triterpènes auxquels on enlève 3méthyls généralement pour arriver à C27 = cholestérol.

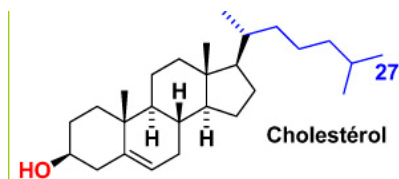
Ce qu'on fait ici c'est une substitution nucléophile d'un groupement diphosphate par une double liaison d'une autre molécule en C5.

5°) Stéroïdes

Ceux sont des lipides de nature triterpéniques qui ont perdus par des oxydations très souvent, des dégradations, des méthyls. On a d'abord oxydé puis décarboxylé (pour enlever un C) pour arriver à C27 qui est un stéroïde.



Du moment où l'on a 4 cycles A, B, C et D de 6, 6, 6 et 5C, on a un stéroïde. La configuration des méthyls ici est bien précise, ils sont au-dessus du cycle en β et relativement souvent on a un OH dans cette position (conf. Dessin). De plus on a une chaîne latérale. L'alcool présent peut très bien se déshydrater en position acide.

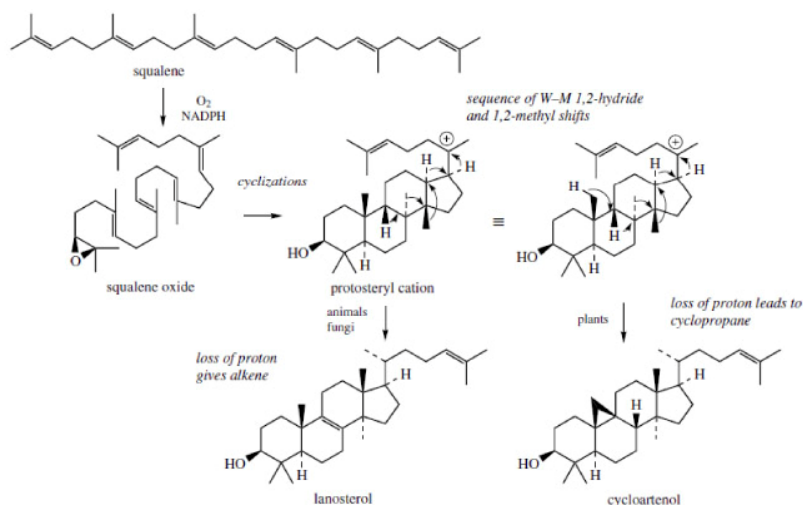


Il possède 27C donc on en a perdu 3 par rapport au triterpène.

Les stéroïdes sont caractérisés par de grandes variations structurales et possèdent différentes fonctions biologiques.

Un certain nombre d'hormones sont directement dérivées du cholestérol. Donc c'est le cholestérol qui est le précurseur de toutes les hormones stéroïdiennes et qui est lui-même constituant des membranes cellulaires.

La biosynthèse est juste pour information, il n'y a pas grand-chose à retenir à part que là encore l'oxydant n'est autre que le dioxygène avec comme cofacteur le NADPH.



Qu'est-ce qui va initier la cyclisation ? c'est la formation d'un époxyde. Bien sur on ne va pas utiliser le mCPBA, la nature va utiliser O_2 pour former l'époxyde avec NADPH comme coenzyme. On forme un époxyde de manière stéréo-sélective (quand on a une réaction dans le milieu naturelle, elle sera faite très très souvent de manière stéréo-sélective, quand il y a une enzyme en tout cas). L'époxyde est donc très réactif.

Par contre la cyclisation ne nécessite pas d'enzyme. Ce qui faut retenir c'est qu'il y a un certain nombre de réactions dans la nature qui ne nécessite pas d'enzyme. Y a très souvent une enzyme pour former un intermédiaire réactionnel très réactif et ensuite de façon spontanée on va arriver à un produit qui est thermodynamiquement plus stable et à une succession de réactions qui vont s'enchaîner.

Ici ceux sont des réactions de cyclisations qui vont s'enchaîner mais qui vont être juste déclenchées par une substitution nucléophile avec ouverture d'un époxyde. On l'avait vu mais pas sur une double liaison.

Là, on a un δ^- sur la double liaison et un δ^+ aux pieds de l'époxyde, donc on a juste l'ouverture de l'époxyde qui est induite par la double liaison et la formation d'un cycle à 6. On a vu que la formation d'un cycle à 6 est thermodynamiquement favorisée. Il y a aussi formation d'un cycle à 5 donc on obtient bien les cycles A, B, C et D de notre stéroïde.

Après soit on s'arrête ici et on a un triterpène, soit on perd 3méthyls pour conduire aux dérivés du cholestérol soit en C27.

Retenir : oxydation par O_2 et formation d'un époxyde dans le milieu naturel.

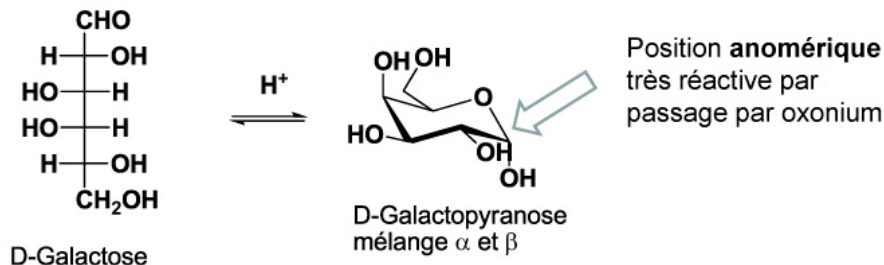
II/ Les hydrates de carbone

1°) Généralité

On les appelle comme ceci de part leur formule brute : $C_n(H_2O)_n$. Ils ont donc une insaturation.

Les carbohydrates aussi qui sont plus communément appelés sucres ont aussi une insaturation. C'est soit une fonction aldéhyde, soit une fonction cétone (aldéhyde=>aldose, cétone=>cétose).

Ces molécules possèdent une chaîne polyhydroxylée et une fonction aldéhyde ou cétone que l'on peut cycliser spontanément pour former une fonction hémiacétal très réactive qui peut conduire à un diose par réaction d'acétalisation.



Il faut bien connaître les fonctions en présence: aldéhydes, alcool.

Ensuite on peut cycliser, ceci peut se faire directement dans le milieu avec une catalyse acide.

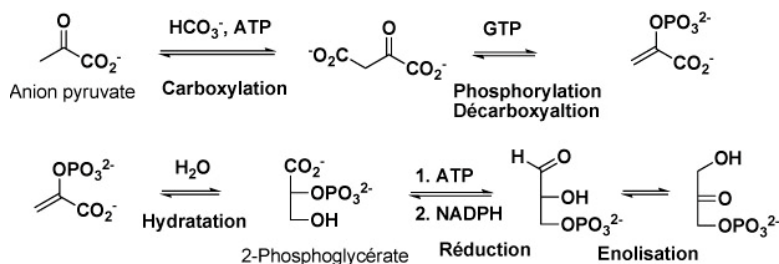
On a vu qu'il y avait aussi bien la forme fermée et ouverture même si la forme fermée est la plus stable. Dans le milieu très souvent on va rencontrer les sucres sous forme cyclique (pyranose ou furanose).

Rappel : il y a deux cyclisations possibles parce que le C asymétrique peut être aussi bien vers le bas= α ou vers le haut= β . Ils y a donc 2 diastéro-isomères. Cette position là s'appelle la position anomérique. Elle est particulièrement réactive parce que c'est la seule position où le OH est placé sur le C-C-O. on a donc une fonction hémiacétal qui est particulièrement réactive en milieu acide : on peut très bien protonner pour obtenir en finale une fonction acétal.

2°) La biosynthèse

Il faut connaître les réactions clés, les coenzymes qui sont indispensables.

On part du pyruvate qui est lui-même formé de la glycolyse de sucres.



On a un anion pyruvate avec un acide carboxylique qui dans le milieu est sous forme CO_2^- . La première réaction est une carboxylation ; ça se produit en α d'une fonction carbonyle. Pourquoi ? parce que là encore on passe par la formation d'un énolate qui va s'additionner sur le CO_2 , ce qui va permettre d'insérer un CO_2 en α d'un fonction carbonyle.

Quels sont les donneurs de CO_2 ? ici c'est H_2CO_3 que l'on peut trouver dans le milieu sous sa forme basique. Mais on a besoin d'ATP pour préformer l'énolate, il favorise sa formation. Grâce à l'ATP, on aura formation de l'énolphosphate qui va augmenter la nucléophilie en α de la fonction carbonyle.

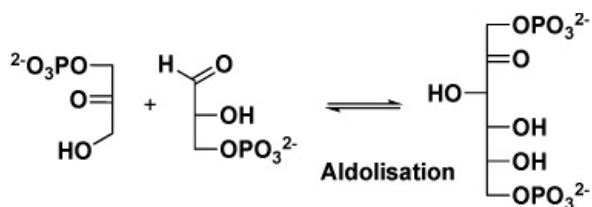
Nous pour déprotonner en α il nous faudrait une base très forte alors que la nature elle passe par l'intermédiaire d'un énolphosphate, d'où l'importance du phosphate pour créer un $\text{C}\delta^-$ en α et donc un C nucléophile.

Ensuite c'est une phosphorylation, décarboxylation. On obtient un acide carboxylique α,β -insaturé. L'hydratation ne va pas se produire n'importe où, on retrouve bien la réactivité des carbonyles α,β -insaturés où l'hétéroatome va se fixer en position 4. L'hétéroatome qui est ici le O va se fixer en position 4 du carbonyle α,β -insaturé. C'est pour cela qu'on a un OH qui se fixe pour la réaction d'hydratation.

On a maintenant un dérivé de type glycérol car on a 3C lié à 3O appelé : 2-phosphoglycérate.

Ensuite on échange les phosphates, du milieu il passe en bas (chose facile à faire dans le milieu), c'est juste une hydrolyse suivie d'une phosphorylation d'un autre oxygène (c'est les enzymes qui permettent de diriger ça). On arrive à un nouveau composé qui est réduit spécifiquement, comme on a réussi à faire une réduction sélective et bien en fait le CO_2^- n'arrive pas à réduire dans le milieu naturel, là encore il a été transformé en CO-OP . Il y a substitution du OP par un hydrure qui vient du NADPH. A chaque fois il faudra de l'ATP pour faire ça. On aboutit du coup à un aldéhyde qui est très réactif qui va être énolisé grâce à des enzymes. On passe par un énol en haut qui va ensuite descendre. Ceci est assez propre aux sucres.

La réaction clé à retenir ici est la réaction d'aldolisation. C'est grâce à la réaction avec la cétone que l'énolate va se former.

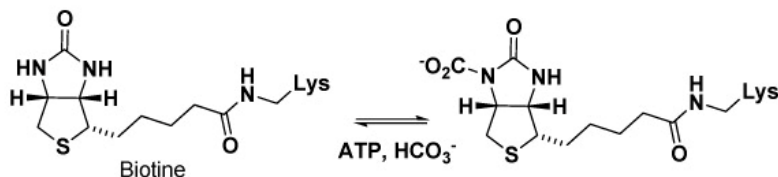


Rappel : on passe par un iminium qui rend cette position en α très réactive. Cet iminium est juste du d'une condensation d'une amide sur une cétone.
On aboutit donc à la création d'un hexose, en particulier le glucose.

3°) Réaction de carboxylation

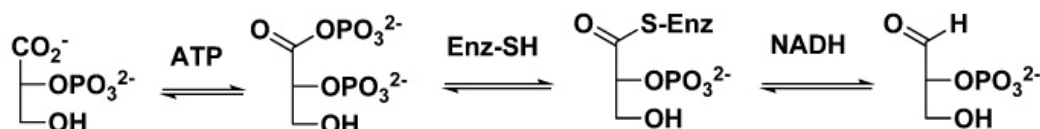
Pas à retenir, juste pour la culture G !

Cette réaction fait intervenir un cofacteur qui est la biotine. Elle permet de transférer un CO_2 .

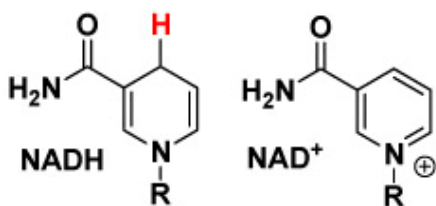


En fait ce n'est pas HCO_3^- qui réagit ; il vient se fixer sur le N, on forme un énol qui est très nucléophile, il va s'additionner sur du CO_2 et donc on aboutit à un intermédiaire où le CO_2 est fixé sur le N. c'est ça qui va transférer le CO_2 à un C qui est nucléophile.

La réaction de réduction du carboxylate en aldéhyde fait intervenir un thioesther et du NADH comme donneur d'hydrure.



C'est difficile de transformer un CO_2^- en thioesther car le CO_2^- est un mauvais groupe partant. Du coup l'ATP va venir fixer un P sur le O- pour le rendre bon groupe partant et du coup la substitution nucléophile sur le carbonyle est pas trop difficile juste avec une enzyme qui possède une cystéine. On passe par un thioesther et là maintenant on peut réduire la fonction thioesther de façon sélective par un donneur d'hydrure : le NADH. On substitue le S par un hydrure.

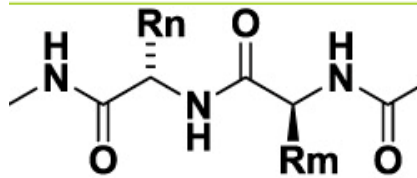


C'est la partie qui intervient dans le don d'hydrure. Il y a une partie pyridinium avec un H qui peut partir assez facilement mais pas sous forme de H^+ mais de H^- car ce composé là peut s'aromatiser très facilement : le doublet de l'azote descend. C'est quasiment le seul composé que la nature va utiliser pour donner des H^- .

III/ Les protéines

1°) Généralités

Elles sont construites par des enchainements d'acides aminés reliés entre eux par une liaison peptidique ou fonction amide (carbonyle avec un azote).



Les fonctions amides font partie des fonctions les plus stables dans le milieu et donc difficile à hydrolyser mais c'est possible quand même dans le milieu biologique en particulier par des hydrolases qui sont bien spécifiques.

Comme pour les sucres on a des C asymétriques donc une configuration bien précise.

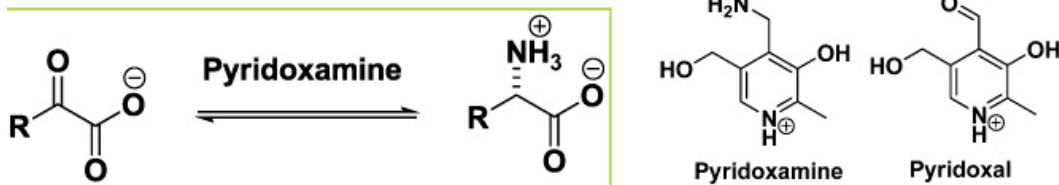
Les acides aminés naturels sont tous de configuration R (en Fisher cela signifie que le NH₂ est à gauche). La structure tridimensionnelle des protéines est due aux liaisons intramoléculaires de types liaisons hydrogène (C=O-NH en particulier) et induit des propriétés spécifiques de part la nature des chaînes latérales des acides aminés impliqués.

Ils y a 11 acides-aminés appelés acides aminés non essentiels et 9 appelés acides aminés essentiels chez l'homme.

Les essentiels vont devoir être apportés par l'alimentation alors que les non essentiels, l'homme est capable de les synthétiser lui-même.

2°) Biosynthèse par l'homme des 11 acides aminés non essentiels

La réaction clé est la réaction de transformation d'un carbonyle C=O en carbone saturé lié à une amine.



Voilà comment on insère un azote dans une molécule qui a un intérêt biologique.

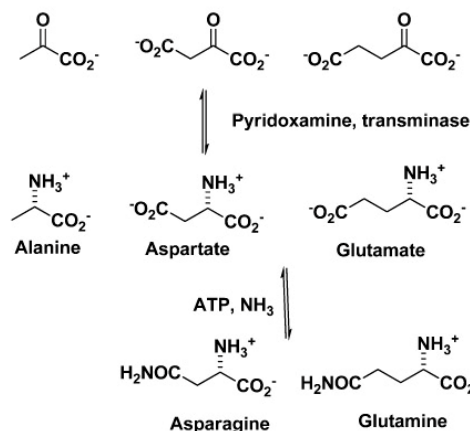
Ce qu'il faut retenir est que le donneur d'azote est la pyridoxamine et son équivalent est le pyridoxal.

Au niveau biologique il y a un équilibre entre une amine primaire et un aldéhyde ou une cétone donc un carbonyle.

Mécanisme : c'est une condensation d'une amine primaire sur un carbonyle ça fait une imine ou un iminium et ensuite il y a juste énoilisation puis hydrolyse et à la fin on se retrouve avec une amine primaire sur le C. Bien sur il y a une stéréo-spécificité, sélectivité de la réaction et c'est pour cela que les acides aminés ont une configuration R.

=> la réaction clé de la biosynthèse est la réaction de transamination catalysée par une amino-transférase et utilisant comme coenzyme la pyridoxamine. Cette réaction est renversable en utilisant le pyridoxal.

Le pyridoxal donne un aldéhyde et la pyridoxamine une amine.



Le pyruvate ici avec à côté un CH₂ en plus et encore à côté un CH₂ en plus, tous sont issus de la glycolyse. On peut voir que directement à partir du pyruvate on obtient comme acide aminé l'alanine, bien sur il faut la pyridoxamine et une transaminase.

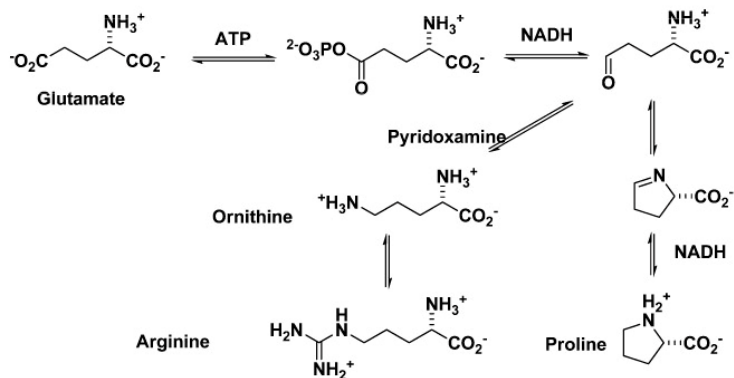
Avec le 2^{ème} composé on obtient l'aspartate et avec le 3^{ème}, le glutamate.

Pour eux ce n'est pas compliqué il suffit de faire une transamination à partir de dérivés qui sont accessibles.

Après pour transformer le CO₂H en CONH₂ donc l'acide carboxylique en amide, il faut donc de l'ATP qui va substituer l'O- par un P et le NH₃ qui a dans le milieu va substituer le groupe P par NH₂ et obtenir une amide. Voilà comment on crée l'asparagine et la glutamine.

(=>déjà 5 acides aminés non essentiels !)

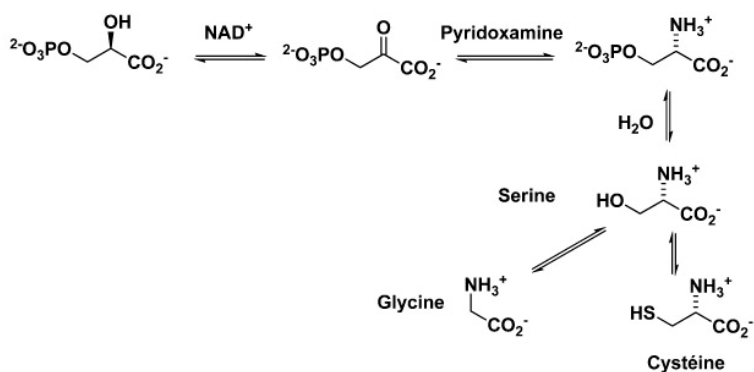
Il faut surtout retenir les cofacteurs.



A partir du glutamate, il est possible de fixer un P grâce à l'ATP ce qui crée un bon groupe partant puis on fixe un hydrure par NADH. Par la pyridoxamine on va remplacer l'aldéhyde par une amine primaire, on va ainsi obtenir l'ornithine. Ce n'est pas un acide aminé qui est incéré dans les protéines mais elle est à l'origine de l'arginine.

Pour la proline, on va condenser une amine primaire sur l'aldéhyde et faire une imine de façon intramoléculaire puis on réduit en amine grâce à l'hydrure apporté par NADH.

(=>2 acides aminés supplémentaires !)



Formation de la sérine, glycine et cystéine : c'est beaucoup plus complexe.

A partir du premier composé on va oxyder grâce au NAD⁺, ensuite on a un échange avec une amine par la pyridoxamine, on obtient un nouveau composé qui sera pour finir hydrolysé pour donner la sérine. La sérine donnera par ailleurs la glycine ou la cystéine.

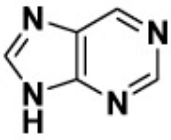
IV/ Les nucléotides

C'est quelque chose sur lequel il ne s'était pas trop arrêté donc il a dit qu'il n'insisterait pas trop là-dessus.

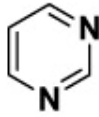
1°) Généralités

Les acides désoxyribonucléiques (ARN) et oxyribonucléiques (ADN) sont les molécules qui portent et traduisent l'information génétique. Ceux sont de larges polymères constitués de nucléotides individuels. Chaque nucléotide est composé d'un nucléoside relié à un groupe phosphate lui-même constitué d'un aldopentose relié par son carbone anomérique à l'azote d'une base aminée cyclique.

On va s'intéresser à la biosynthèse des bases aminées cycliques. Il y en a de 2 types : 2 bases purines et 2 bases pyrimidines (ce sont des composés aromatiques).

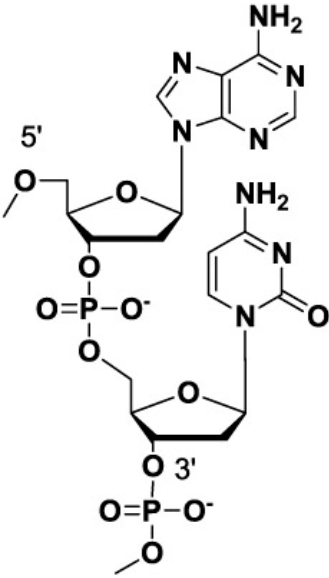


Purine



Pyrimidine

La principale réactivité c'est l'oxydation

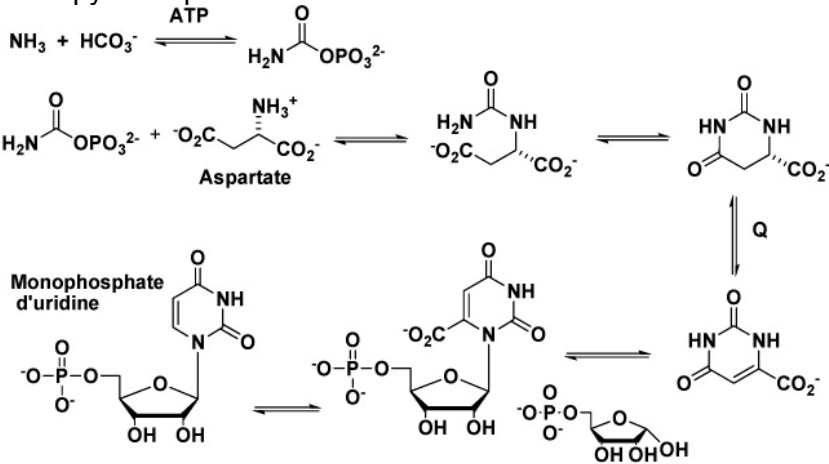


On a un cycle à 5 de type sucre qui a perdu un OH donc c'est désoxyribose. Et sur le C anomérique on peut libérer un H et là on retrouve la réactivité particulière des sucres qui est portée par le C anomérique. Dès qu'on est en milieu basique, le OH s'en va facilement parce que là on forme un oxonium et du coup au lieu de fixer un autre O on peut venir fixer un N nucléophile donc une base aromatique.

A chaque fois ces sucres sont reliés par des liaisons phosphates et là encore ça rend possible une hydrolyse des liaisons phosphates et donc une rupture et c'est grâce à cela que l'on peut utiliser l'ADN et l'ARN parce que là on peut substituer assez facilement ces phosphates et donc enchaîner les réactions. Les deux hélices d'ADN et d'ARN sont reliées par des liaisons hydrogènes.

2°) Biosynthèse

Bases pyrimidiques :



On part de NH₃ et de HCO₃⁻, on forme ce composé qui possède un P qui est un bon groupe partant.

On l'additionne avec l'aspartate pour accéder aux bases pyrimidiques.

Le N de l'aspartate est relativement nucléophile, il va substituer le groupe P. On crée la fonction urée. De l'autre côté on fait la même chose pour former le cycle à 6 avec les N en position ortho.

Après on va faire une oxydation avec un cofacteur différent de d'habitude, on enlève 2H et enfin à partir d'un sucre on transforme l'hémiacétal en fonction OCN par une substitution nucléophile (S_N1 car on passe par un carbocation stabilisé) et le P bien sûr peut réagir avec un OH.

Pour les bases puriques il faut entre autre une glycine.

Attention à la fin il a bien précisé qu'il n'avait pas fait ce cours pour le plaisir donc attendez vous à avoir une petite question de cours !!!!

**Courage ! C'est la dernière ligne droite !
Gros merde à tous.**