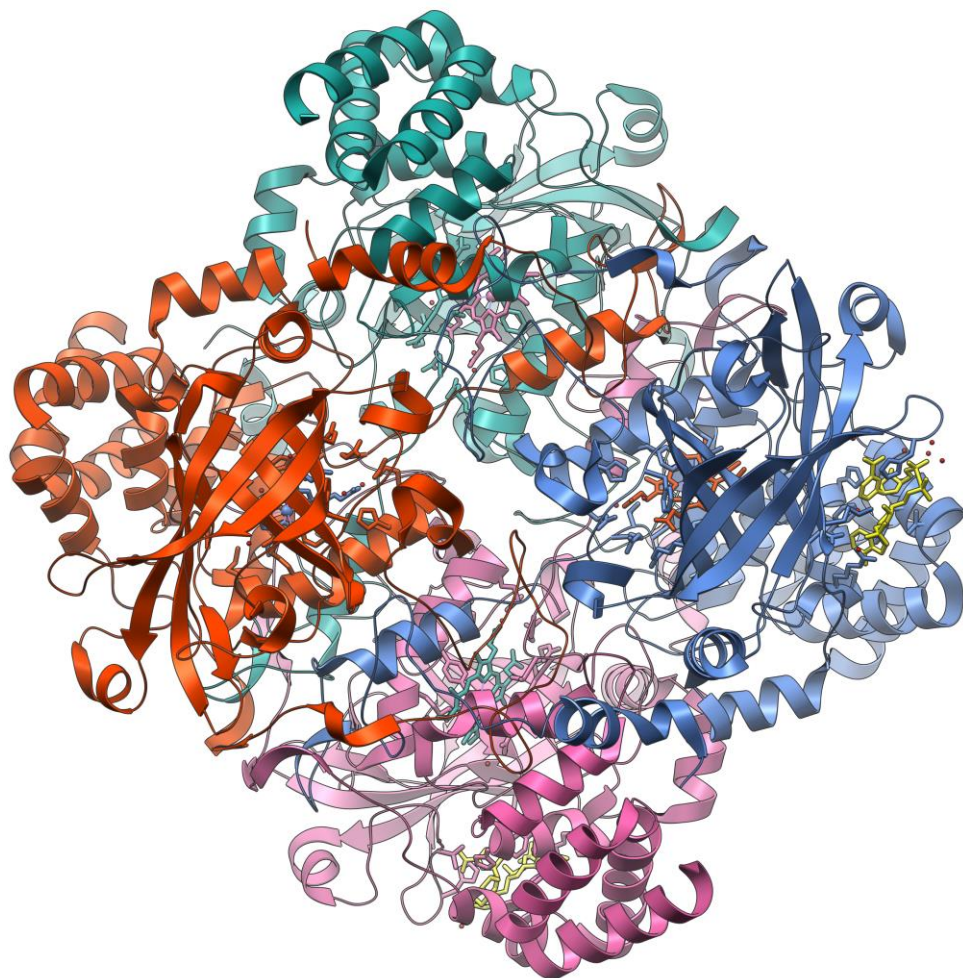




LA CHIMIE BIO-ORGANIQUE



Floris Chevallier

floris.chevallier@ens-lyon.fr

+33 (0)4 72 72 87 33

La chimie bio-organique

Introduction

Molécules bio-organiques

Sucres

Nucléotides

Peptides

Synthèse peptidique

Bibliographie

Introduction

La chimie bio-organique

Étude de la structure, des interactions et des réactions des composés organiques dans les systèmes biologiques

À l'interface entre la biochimie et la chimie organique

Notions de biologie, chimie théorique, chimie médicinale, chimie supramoléculaire, catalyse, chimie analytique...

But : approfondir la compréhension des systèmes biologiques et s'en inspirer

Introduction

La chimie bio-organique

Nécessité d'avoir une caractérisation détaillée des systèmes bio-organiques au niveau structural (composition, structure tridimensionnelle, interactions)

→ modification et utilisation de ces systèmes : synthèses à partir de précurseurs naturels, utilisation d'enzymes

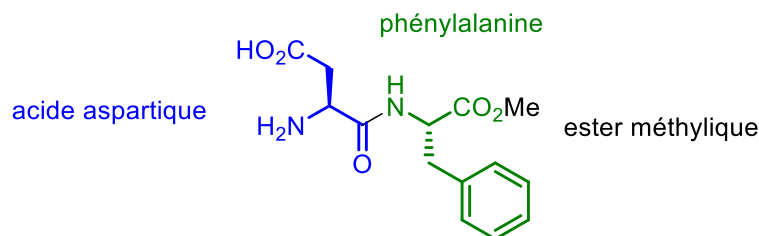
→ imitation de ces systèmes : développement de procédés organiques biomimétiques, de nouveaux matériaux

→ rationaliser et optimiser les interactions avec les systèmes biologiques pour développer de nouveaux médicaments

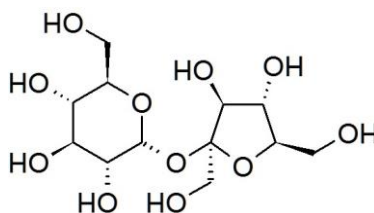
Molécules bio-organiques

Sucres, nucléotides, peptides...

Dipeptide constitué d'acide aspartique et de l'ester méthylique de la phénylalanine ?



→ aspartame = édulcorant artificiel avec un pouvoir sucrant 180 fois supérieur à celui du saccharose (glucose + fructose)



Molécules bio-organiques

Les sucres



Définitions IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry)

Sucres : terme vague incluant monosaccharides et petits oligosaccharides

Glucides : composés organiques contenant un groupement carbonyle (aldéhyde ou cétone) et au minimum deux fonctions hydroxyle

historiquement : composés de formule $C_n(H_2O)_n \rightarrow$ carbohydrates

Monosaccharides (oses) : aldoses, cétooses et dérivés pouvant être oxydés, désoxygénés, substitués, alkylés, acylés...

Aldoses : sucres comportant une fonction aldéhyde (polyhydroxyaldéhydes) et leurs hémiacétals intramoléculaires

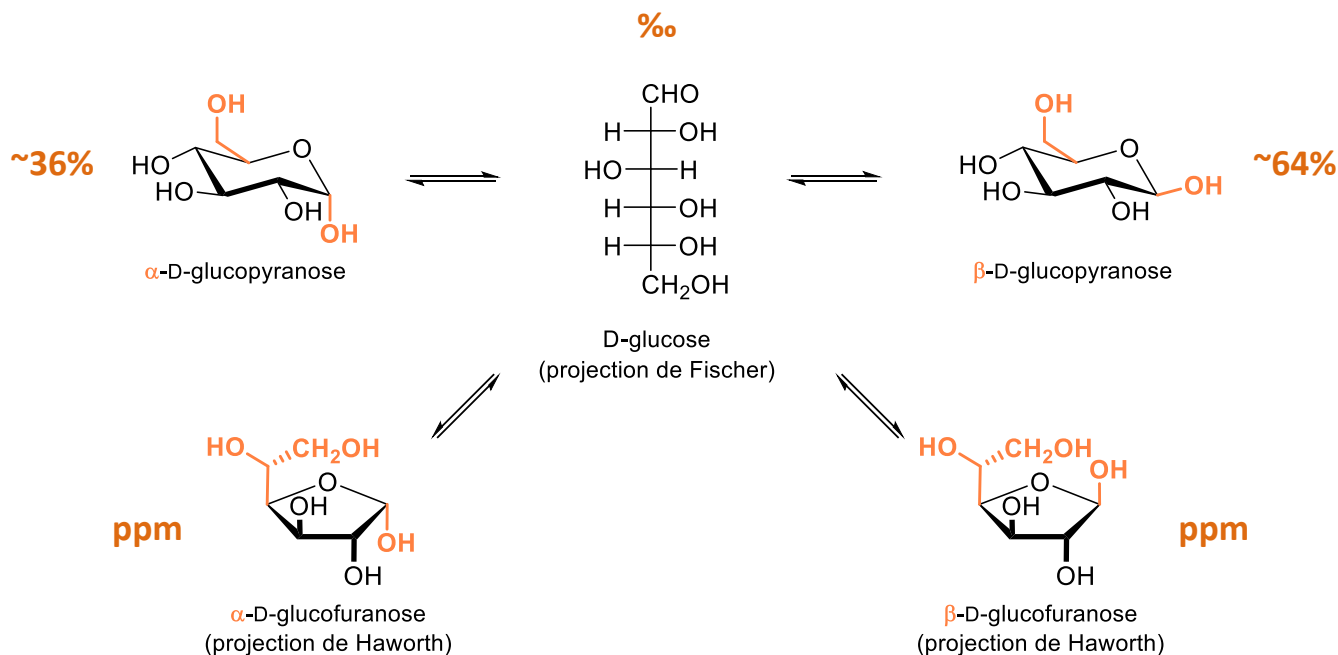
Cétooses : sucres comportant une fonction cétone (polyhydroxycétones) et leurs hémiacétals intramoléculaires

Molécules bio-organiques

Hémiacétals intramoléculaires

Équilibre entre différentes structures cycliques (furaniques, pyraniques) et acycliques

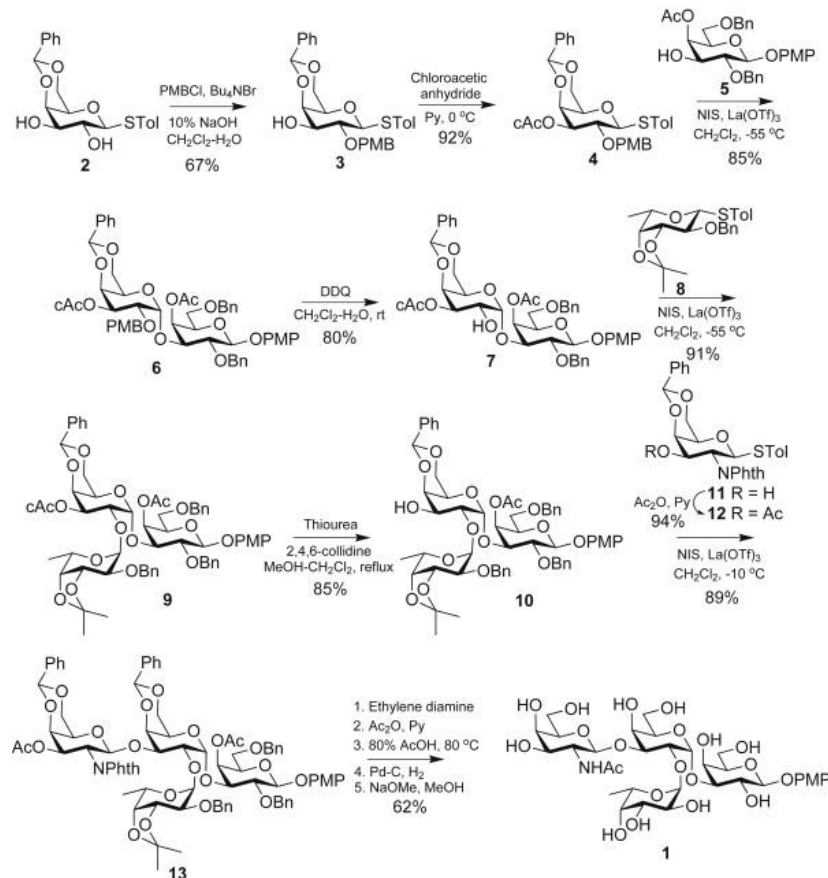
Ex : D-glucose Mutarotation : variation du pouvoir rotatoire par épimérisation (du carbone hémiacétalique)



Molécules bio-organiques

Chimie des sucres

Importance des groupements protecteurs : alcools primaires / secondaires / vicinaux
+ oxydations / réductions



Ex : synthèse d'un tétrasaccharide,
motif d'un polysaccharide produit par
une bactérie (*Azospirillum brasilense*)

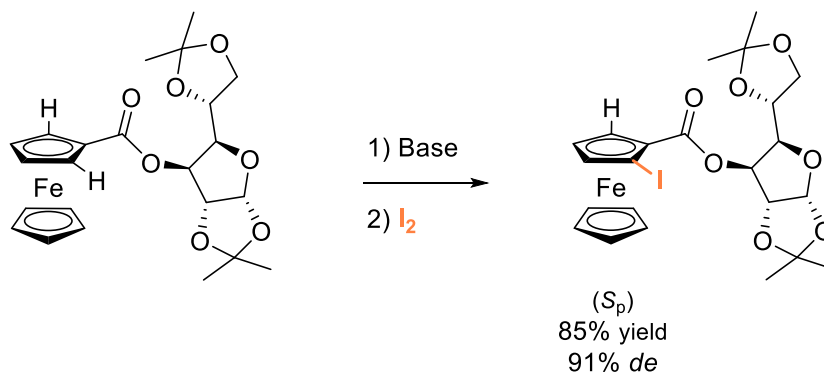
Carbohydr. Res. **2015**, 406, 65-70.

Molécules bio-organiques

Chimie des sucres

Les sucres : auxiliaires

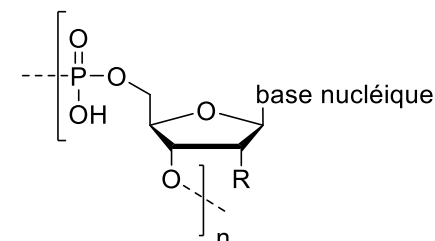
Ex : déproto-méallation diastéréosélective d'esters ferrocéniques dérivés de sucres



Eur. J. Org. Chem. **2011**, 3715-3718. *RSC Adv.* **2012**, 2, 7030-7032. *Tetrahedron* **2014**, 70, 2102-2117.

Molécules bio-organiques

Nucléotides



Biomolécule organique élément de base de l'ARN, ADN et ATP/ADP : (sucre + base + phosphate)

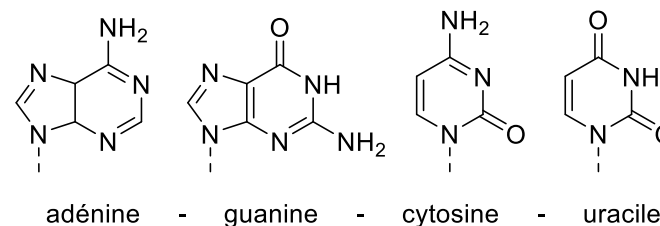
→ support à l'information génétique, stockage de l'énergie, messagers cellulaires

ARN : R = OH, polymère, 4 bases

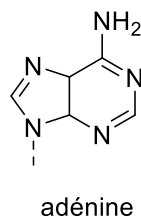
ADN : R = H, polymère, 4 bases

ADP/ATP : R = OH, non polymérique,
2/3 phosphates, base = adénine

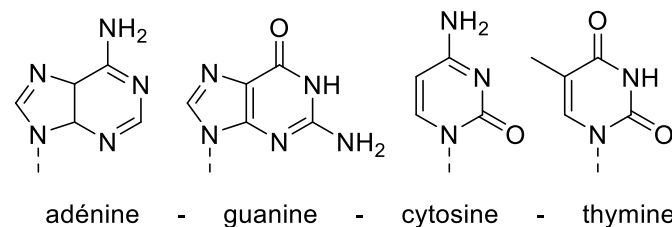
acide ribonucléique



adénosine tri(di)phosphate



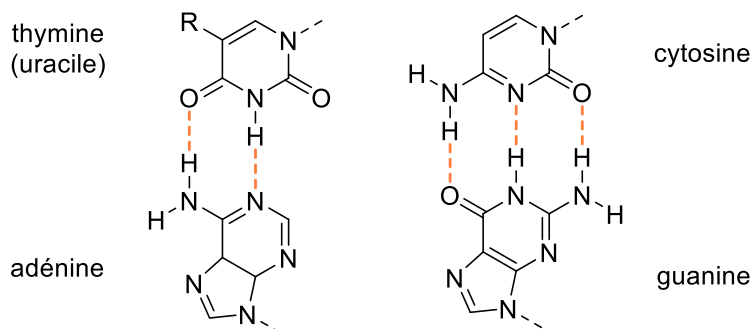
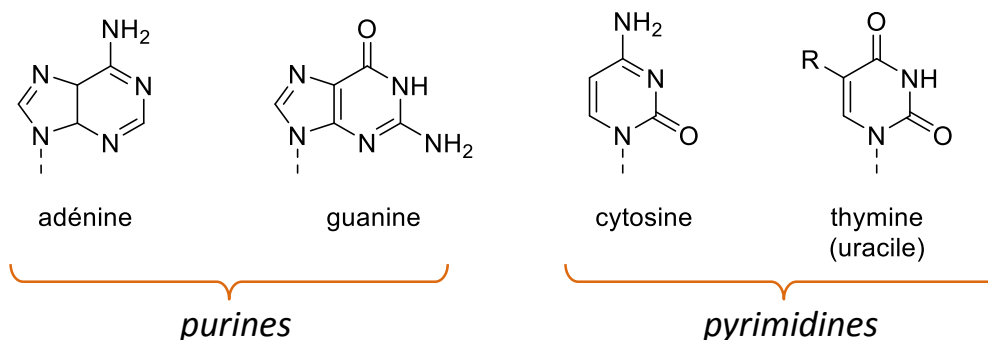
acide désoxyribonucléique



Molécules bio-organiques

Appariement

Les bases nucléiques adénine et thymine (uracile), cytosine et guanine peuvent s'assembler



Nature **1953**, 171, 737-738.

→ auto-assemblage des paires canoniques complémentaires (Watson-Crick)
A-T(U) et C-G par liaisons hydrogène

- liaisons hydrogène entre les brins
- interactions d'empilement (π stacking)

→ structure tridimensionnelle en double hélice pour deux brins d'ADN

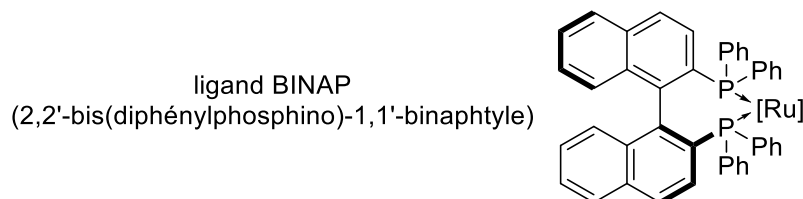


Molécules bio-organiques

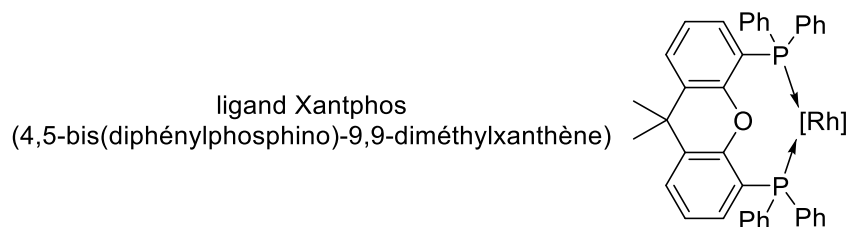
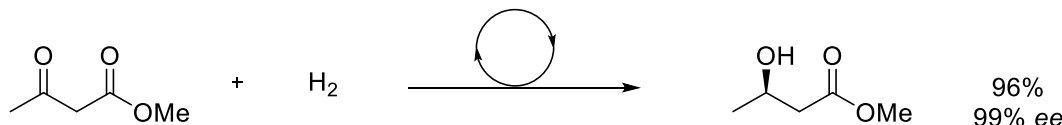
Appariement des bases nucléiques

Application en synthèse : formation de ligands bidentates

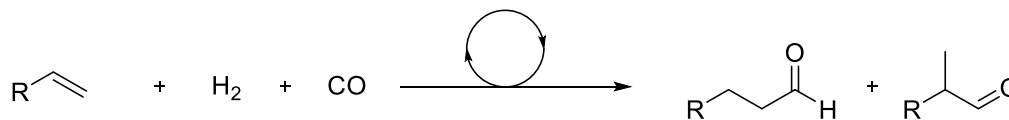
Denticité : nombre d'atomes qu'un ligand peut lier à un atome (métal) central



→ contrôle de l'énantiosélectivité



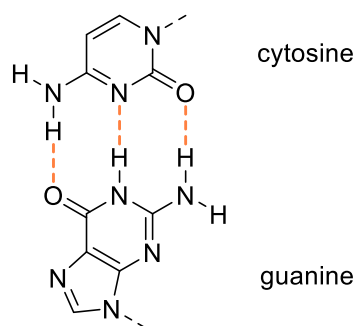
→ contrôle de la régiosélectivité



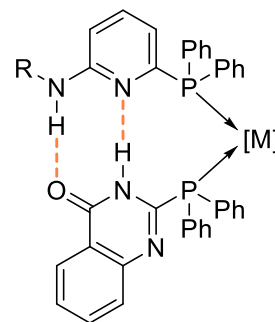
Molécules bio-organiques

Appariement des bases nucléiques

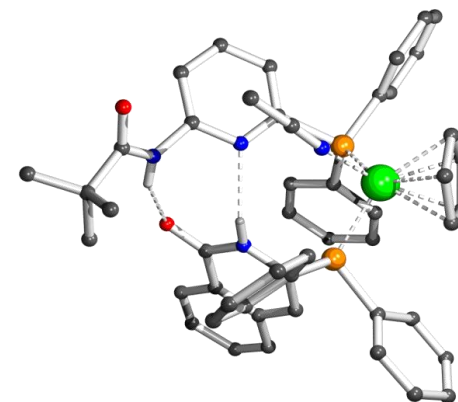
Application en synthèse : formation de ligands bidentates



aminopyridine



isoquinolone



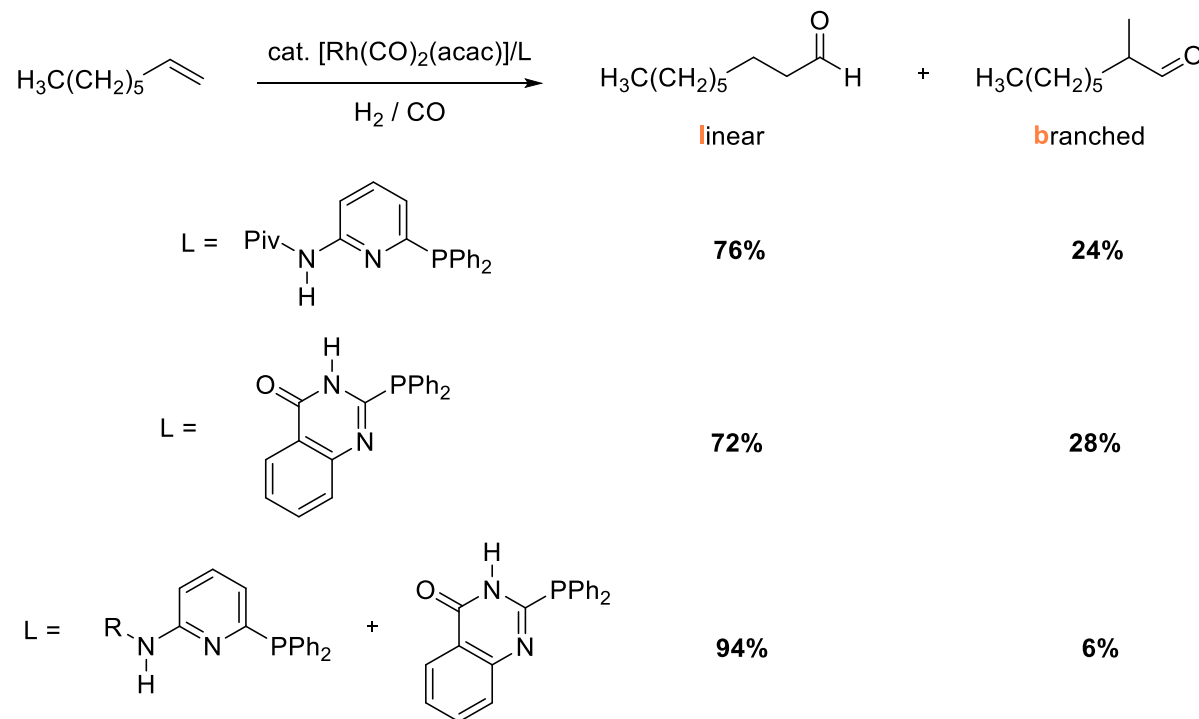
m ligands monodentates aminopyridine différents + n ligands monodentates isoquinolone différents

→ bibliothèque combinatoire de (m x n) ligands bidentates hétérodimériques auto-assemblés par liaisons hydrogène

Molécules bio-organiques

Appariement des bases nucléiques

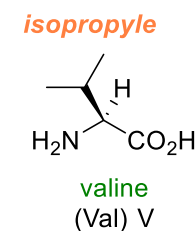
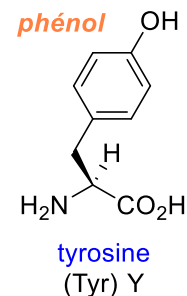
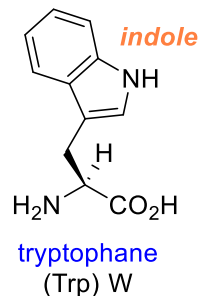
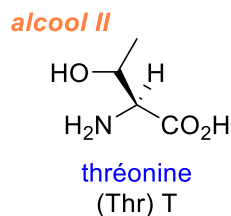
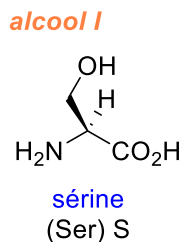
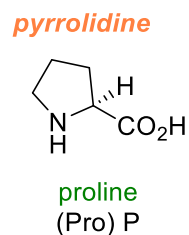
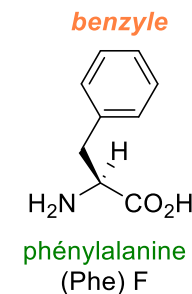
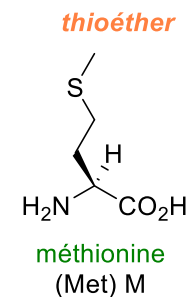
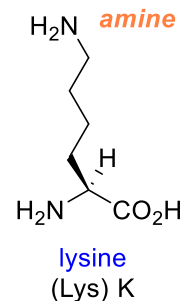
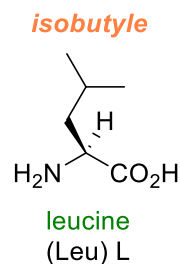
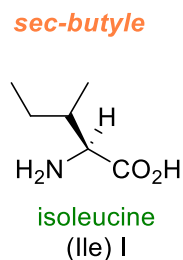
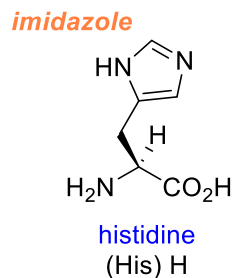
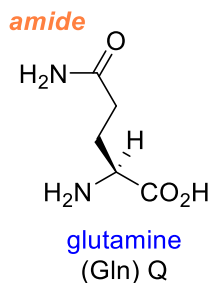
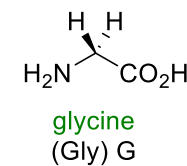
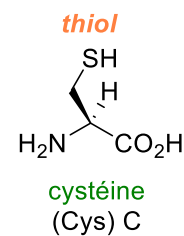
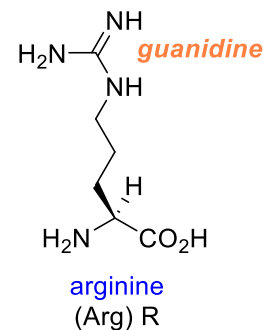
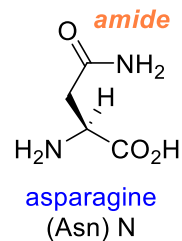
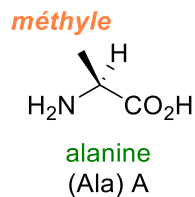
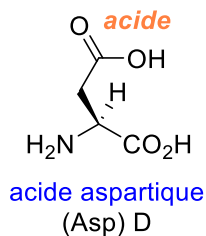
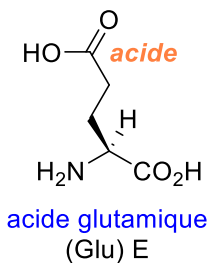
Application en synthèse : formation de ligands bidentates



Molécules bio-organiques

Les protéines

Polymères d'acides α-aminés combinés

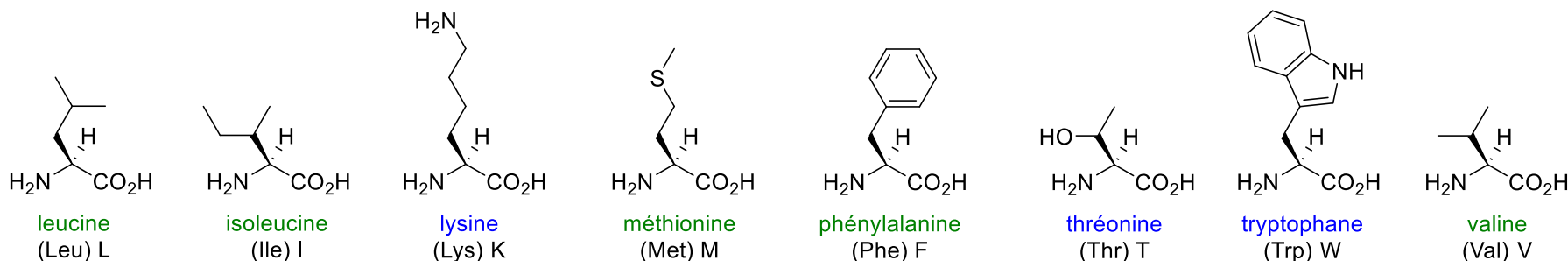


Molécules bio-organiques

Les acides aminés

Acides aminés essentiels : ne peuvent être synthétisés *de novo* = apport par l'alimentation

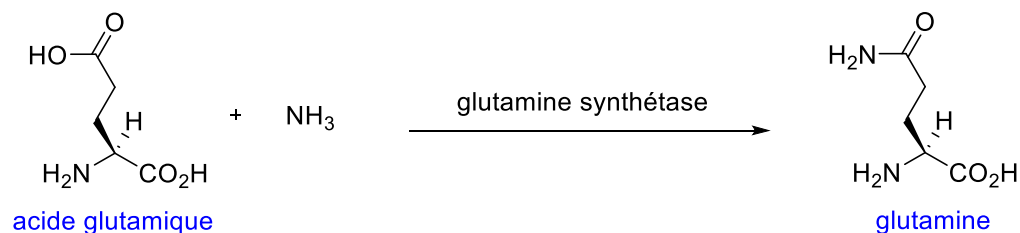
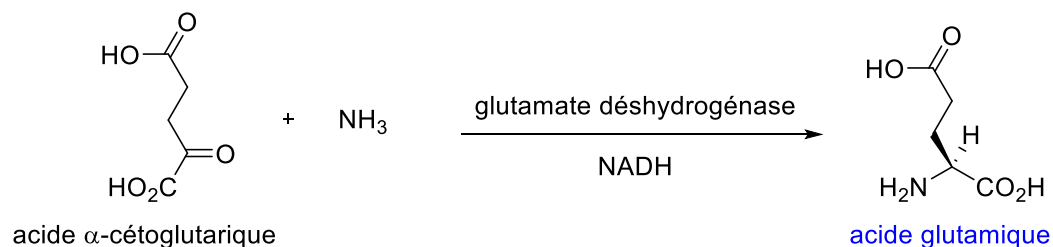
8 acides aminés essentiels pour l'être humain :



Les autres sont biosynthétisés :

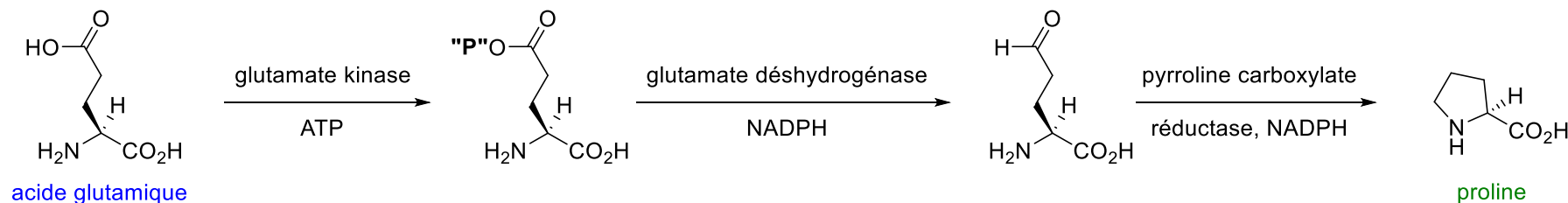
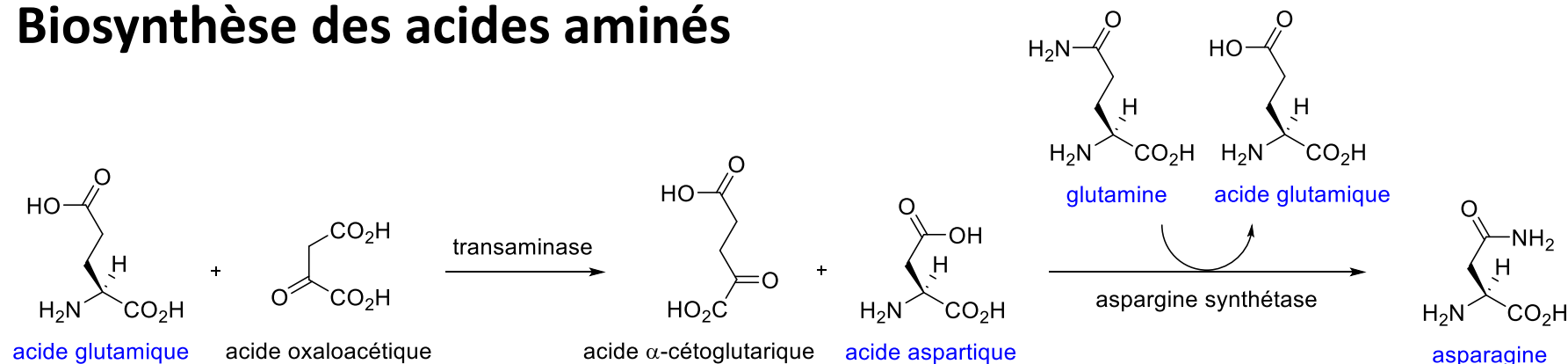
Molécules bio-organiques

Biosynthèse des acides aminés



Molécules bio-organiques

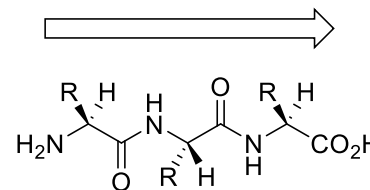
Biosynthèse des acides aminés



Molécules bio-organiques

Biosynthèse des protéines

ADN $\rightarrow \rightarrow \rightarrow$ protéine



1- Transcription dans le noyau cellulaire = copie de l'ADN bicaténaire en ARN messager monocaténaire (thymine $\rightarrow$ uracile, désoxyribose $\rightarrow$ ribose)

2- L'ARNm traverse les pores nucléaires et gagne le ribosome à travers le cytoplasme

Ribosome = organite ribonucléoprotéique (ARN + protéines)

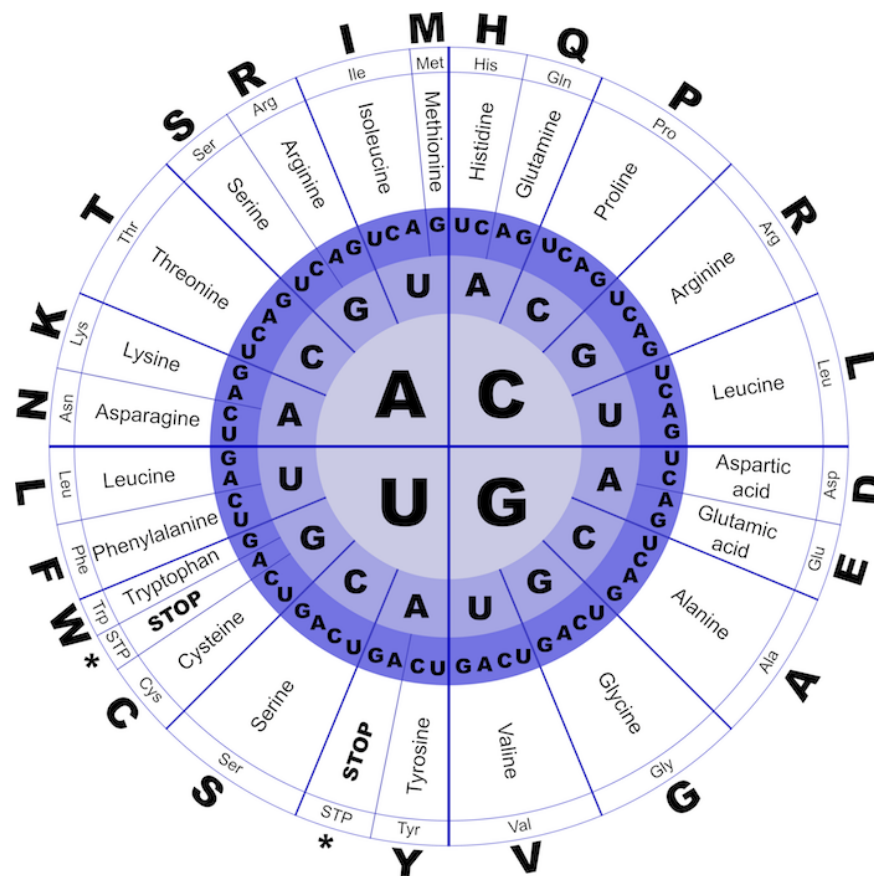
3- Traduction de l'ARNm en protéine :

- codon (trois nucléotides) d'initiation, généralement adénine-uracile-guanine
- le ribosome parcourt l'ARNm, un codon code pour un acide aminé, la protéine est synthétisée depuis l'extrémité *N*-terminale vers l'extrémité *C*-terminale
- terminaison de la synthèse protéique une fois le codon-stop (UAA, UGA ou UAG) atteint

Molécules bio-organiques

Biosynthèse des protéines

ADN $\rightarrow \rightarrow \rightarrow$ protéine

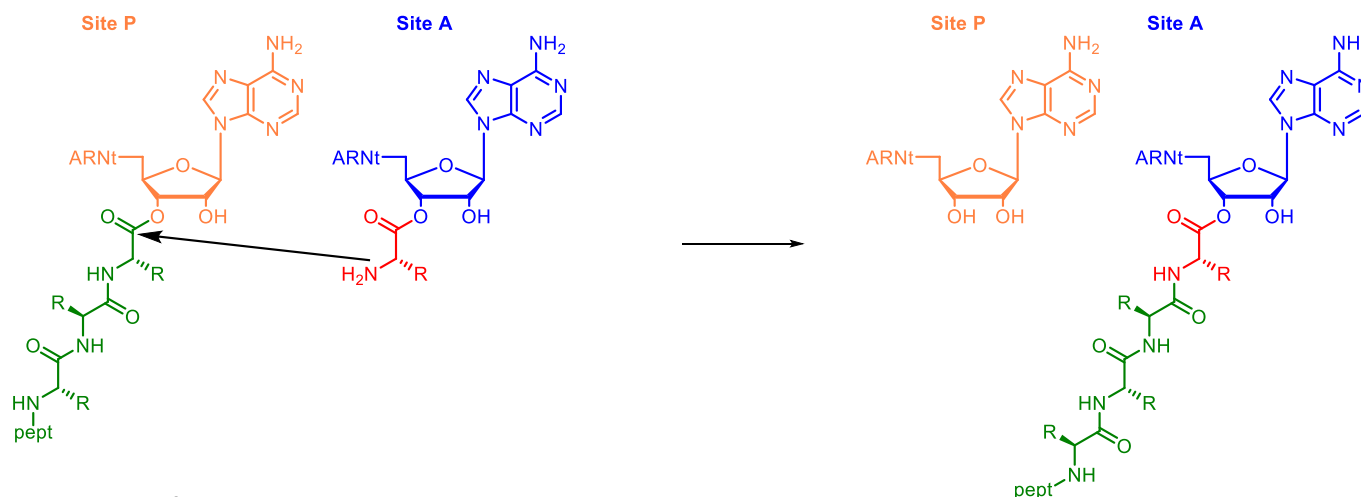
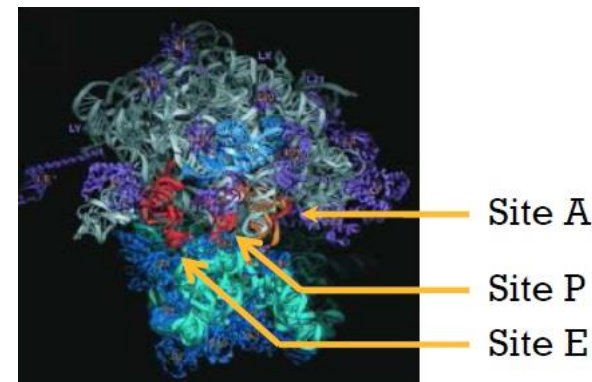


Molécules bio-organiques

Biosynthèse des protéines

Ribosome, trois sites impliqués dans la synthèse protéique :

site **P** (protéine), site **A** (acide aminé), site E (exit)



Longévité DVD $\approx$ 50 ans, livre $\approx$ 500 ans, ADN $>$ 5000 ans...

Application du codage de l'ADN :

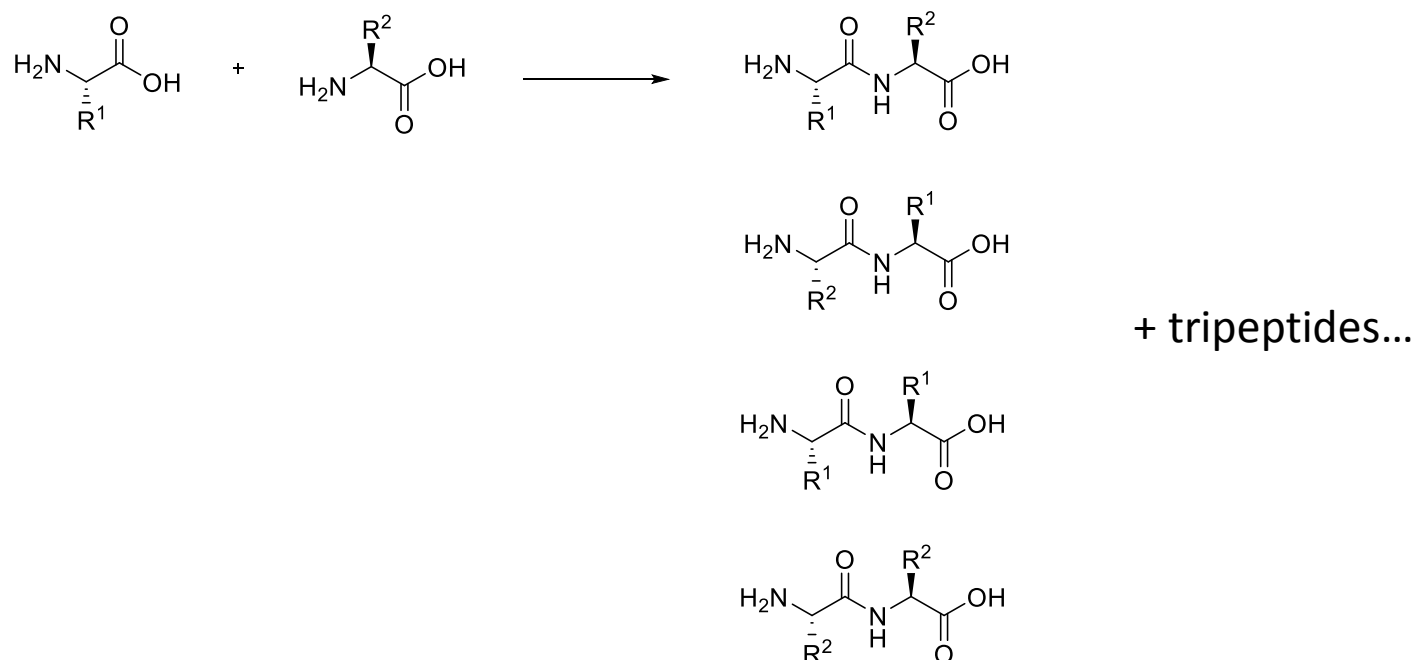
→ Stockage de données sur des brins d'ADN, théoriquement une capacité de 215 pétaoctets par gramme d'ADN ($P = 10^{15}$)... pour l'instant coûts prohibitifs

Molécules bio-organiques

Synthèse peptidique

Formation d'une liaison peptidique peu favorable $\rightarrow$ agents de couplage

Sélectivité :



$\rightarrow$ utilisation de groupements protecteurs

Molécules bio-organiques

Synthèse peptidique

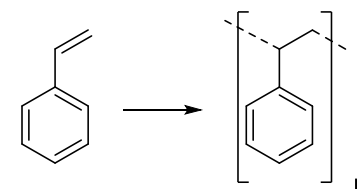
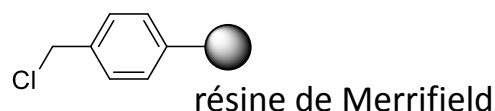
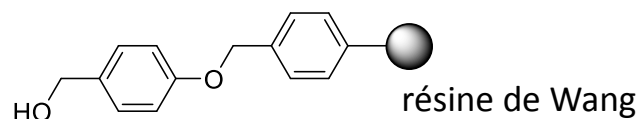
Deux grandes familles de synthèse peptidique :

- synthèse en phase liquide (classique)
- synthèse sur support solide = synthèse de (R. Bruce) Merrifield, prix Nobel de chimie 1984

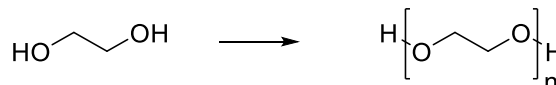
Peptide lié de manière covalente à un espaceur fixé sur une résine insoluble

→ facilite la purification et l'automatisation

- polystyrène (+ divinylbenzène pour la réticulation)



- polyéthylène glycol

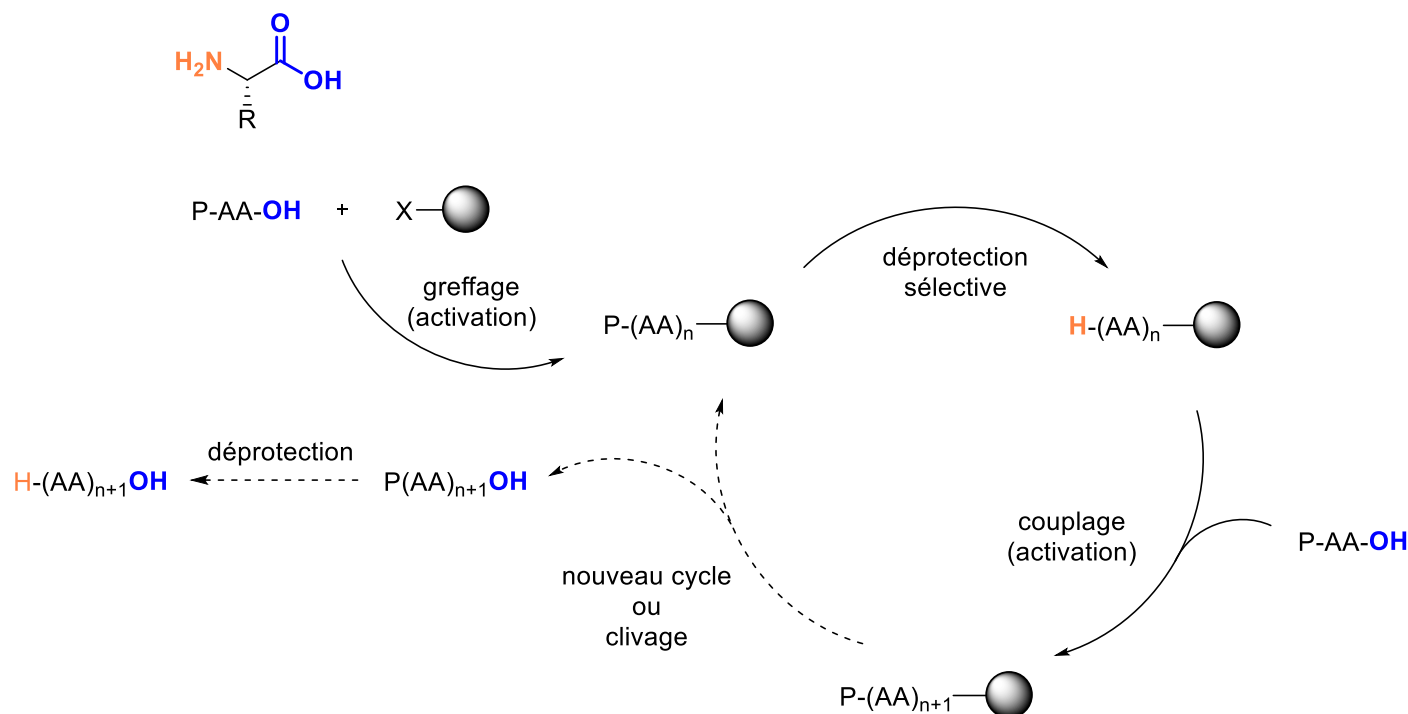


→ Résines disponibles commercialement avec différents taux de substitution

Molécules bio-organiques

Synthèse peptidique

Approche itérative, synthèse de l'extrémité C-terminale vers l'extrémité N-terminale

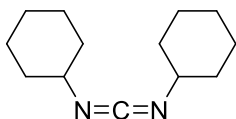


Molécules bio-organiques

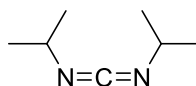
Synthèse peptidique

Les agents de couplage permettent en général d'activer l'acide carboxylique

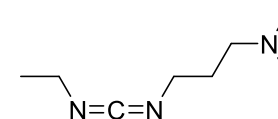
→ les carbodiimides



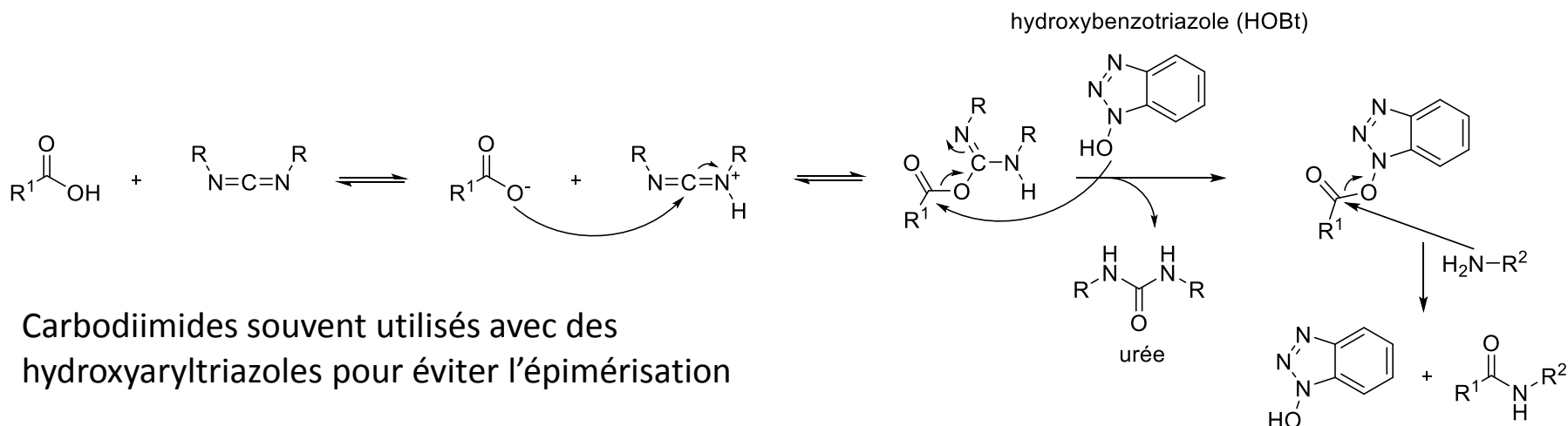
DiCyclohexylCarbodiimide



DiisopropylCarbodiimide



1-Éthyl-3-(3-Diméthylaminopropyl)Carbodiimide

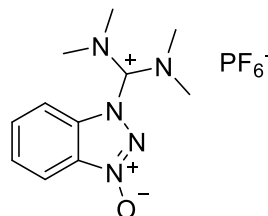


Molécules bio-organiques

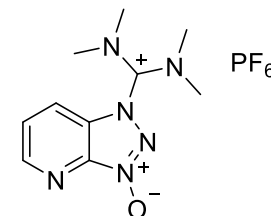
Synthèse peptidique

Les agents de couplage permettent en général d'activer l'acide carboxylique

→ les sels d'uronium

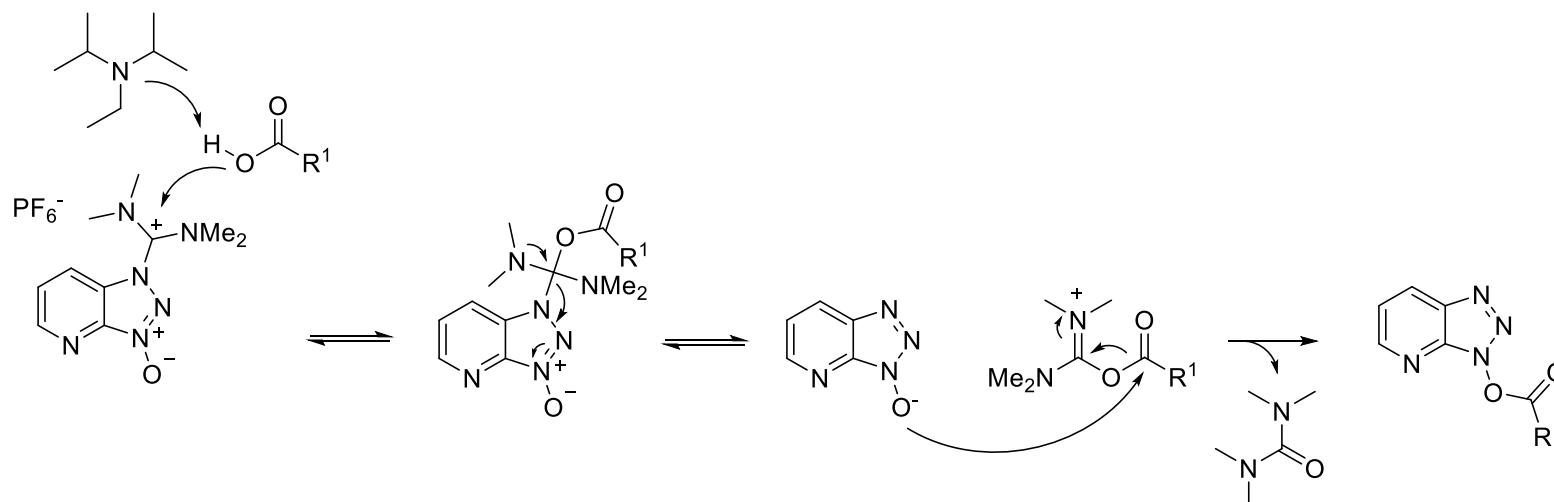


O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium hexafluorophosphate (HBTU)



O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium hexafluorophosphate (HATU)

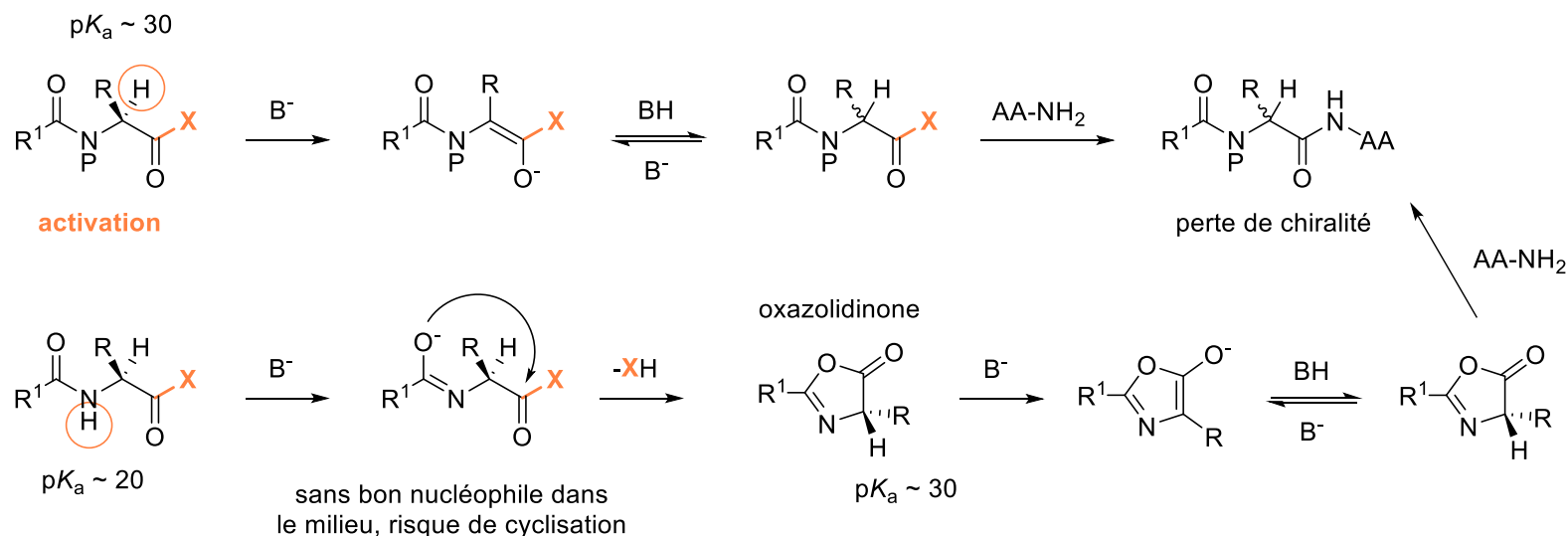
N,N-diisopropyléthylamine
base de Hünig (faible nucléophilie)



Molécules bio-organiques

Synthèse peptidique

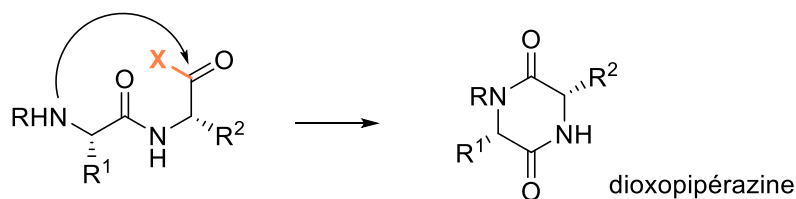
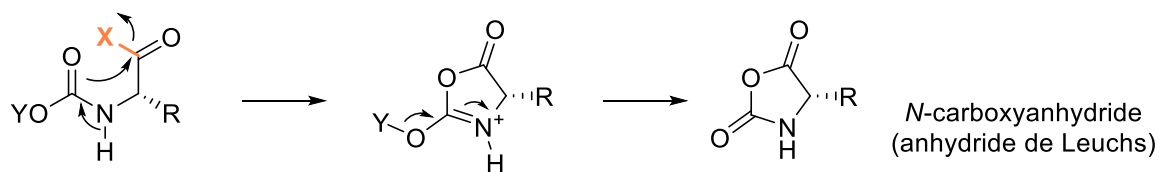
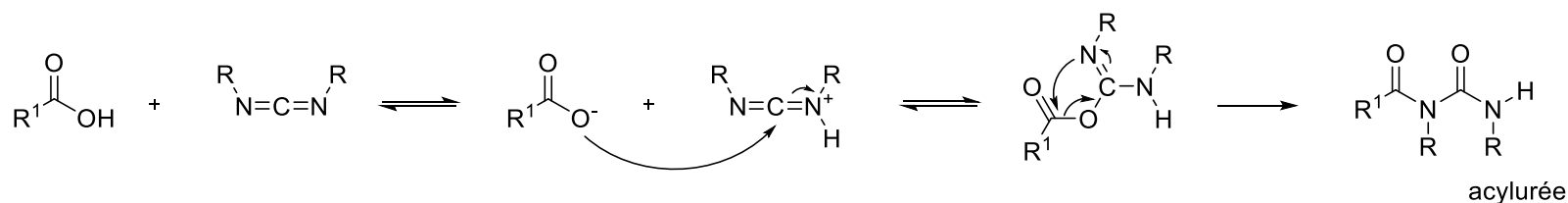
Réactions secondaires



Molécules bio-organiques

Synthèse peptidique

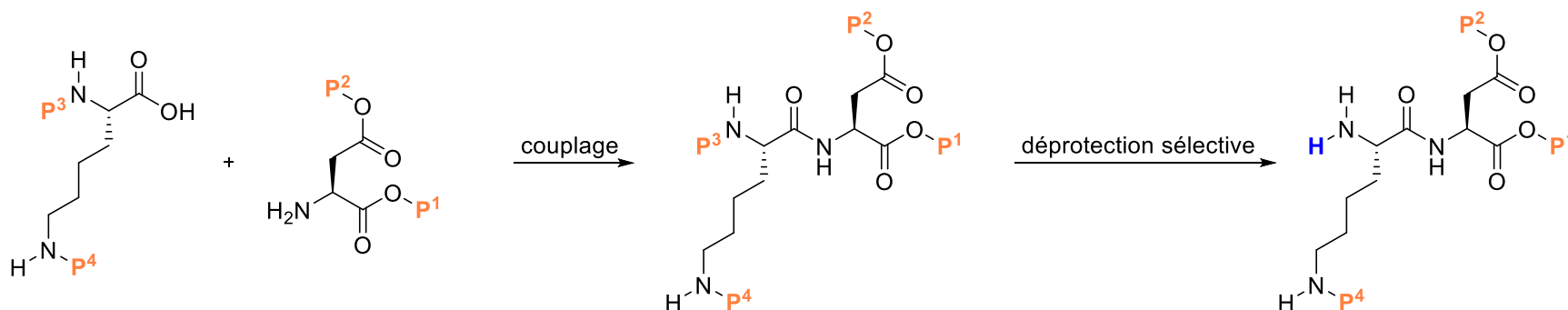
Réactions secondaires



Molécules bio-organiques

Groupements protecteurs

Groupements protecteurs orthogonaux = conditions de déprotection différentes



Les groupements protecteurs usuels pour les acides carboxyliques :
ester méthylique, *tert*-butylique ou silylé

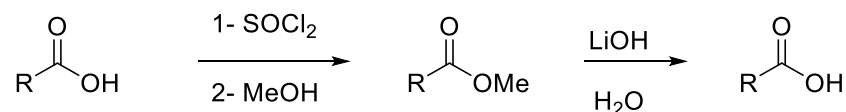
Les groupements protecteurs usuels pour les amines :
carbamates Boc, Cbz ou Fmoc

→ protéger également les chaînes latérales des acides aminés

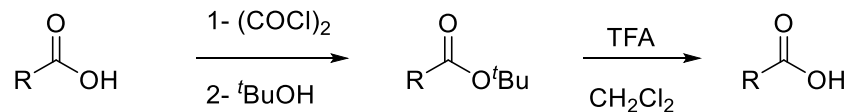
Molécules bio-organiques

Groupements protecteurs des acides carboxyliques

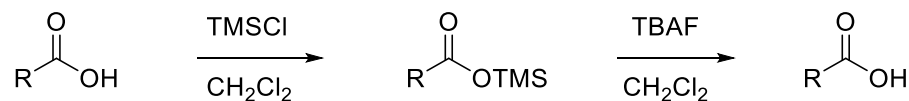
Ester méthylique



Ester *tert*-butylique



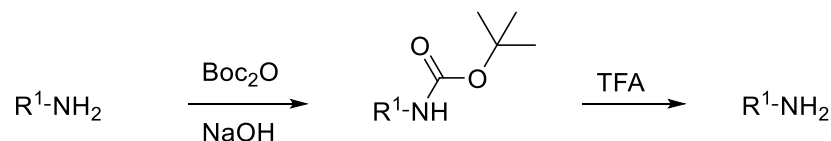
Ester silylé



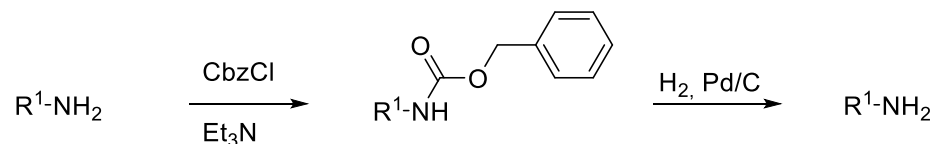
Molécules bio-organiques

Groupements protecteurs des amines

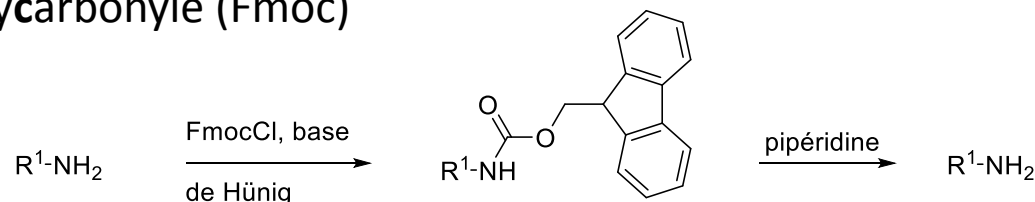
tert-Butoxycarbonyle (Boc)



Carboxybenzyle (Cbz ou Z)



Fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc)



Bibliographie

Dictionary of Carbohydrates - P. M. Collins

The Organic Chemistry of Sugars - D. E. Levy, P. Fügedi

Supramolecular Catalysis - P. W. N. M. van Leeuwen

Amino Acid and Peptide Synthesis - J. Jones

Biochimie - J. Berg, L. Stryer, J. Tymoczko

Chimie Organique - J. Clayden, N. Greeves, S. Warren

Biochimie - D. Voet, J.-G. Voet

Organic Chemistry, Structure and Function - K. P. Vollhardt, N. E. Schore