

LC12 : Chimie dans la matière vivante (constitution de la matière vivante, réactivité dans le vivant)

Introduction Même si le milieu biologique est complexe, il n'y a qu'une seule chimie : celle faite au laboratoire obéit au même principe que celle dans l'organisme. Donc on utilise les outils chimiques : domaine de prédominance, stéréochimie, potentiel standard, structure/réactivité des espèces,.. pour comprendre le matière biologique et sa transformation (métabolisme)

Conditions fixées dans le milieu biologique (conditions **physiologiques**). La position de l'équilibre est fixée, mais pas la cinétique de son établissement => enzymes.

Citation de Démocrite d'Abdère, (5ème siècle avant J.-C), atomiste, matérialiste (le plein et le vide). Remarquable intuition, sans preuve expérimentale, mais qui tient toujours : la nature synthétise ces molécules (acides nucléiques, sucres, protéines) avec un aisance formidable. Challenge : les synthétiser sans enzyme. défi : les métabolites 2aires => synthèse totale

Métabolisme primaire = la chimie commune à tous les êtres vivants (diagramme avec les molécules et leurs relations). Les acides nucléiques contiennent l'info. gén. et contrôlent la synthèse des protéines, qui ont un rôle structurel (tissu conjonctif : eg : le collagène) et fonctionnel (enzymes = cat. biologiques, ou hormones)). Les sucres et les lipides stockent l'énergie et contruisent les membranes. Le point de départ = le CO₂

Métabolisme secondaire : chimie moins fondamentale pour la vie. Alcaloïde et terpènes, stéroïde par les humains

Les produits naturel du quotidien = produits du métabolisme : petit-dèj (lait, beurre, oeuf, margarine, sucre), savons

Problématique ...

Titres possibles :

- Biomolécules (EI : Enzymes)
- Réactivité d'oxydoréduction dans le vivant (EI : photosynthèse)
- Constitution dans la matière vivante (EI : Des acides aminés aux protéines)
- biomimétisme : voie de synthèse totale, organocatalyse
- énergie dans le vivant (EI : ATP)

bibliographie :

- *The organic chemistry of enzyme-catalyzed reactions*, Silverman
- *Chimie du petit dej* : pour des exemples quotidiens de produits naturels, et des manipulations
- *Classics in total synthesis*, Nicolaou : introduction à la chimie organique, aperçu des succès de la synthèse totale : urée, Wohler (1828), glucose et purine (Fischer, chimiste allemand, 1890)

- Clayden : La chimie organique dans la vie (chapitre 42) : schémas et nombreux exemples. structures des molécules biologiques importantes du métabolisme

Logiciels :

- base de données sur les protéines : *Protein Data bank*
-

Programme :

1.

Notions :

- déf d'une biomolécule : biomacromolécules (sucres, protéines, ADN) et petites molécules du métabolisme
 1. liaison covalentes (les enzymes les font et les défont) et liaisons faibles (conformation des biomacromol, int. ligand/récept. biologique)
 2. classification des biomacromolécules selon le type de liaisons : **amide , phosphodiester, glycosidique.**
- enzymes = une protéine dans un organisme vivant qui cause une réaction spécifique sans être détruite ou altérée. **C'est l'outil moléculaire de la nature.**
 1. une enzyme est un **environnement chimique local** qui permet à la réaction de se faire (analogue aux conditions chimiques de labo) : diminue l'énergie d'activation + énantiosélectivité
 2. les acides aminés : le résidu fonctionnalisés (amine de lysine ou alcool de sérine par exemple) explique l'activité de l'enzyme (site actif)
 3. liaison peptidique est métastable (son hydrolyse favorisée thermodynamiquement mais cinétiquement défavorisée) => utilisée pour faire de la matière biologique, mais sa formation est défavorisée par la thermo => enzyme + ATP
 4. modèle cinétique de la catalyse enzymatique : *Michaelis-Menten*
 5. biosynthèse des protéines a lieu dans le ribosome (assemblages de protéines) par une réaction de transfert d'acyle : ADN transcrit en ARN messager = *recette de la protéine* écrite en codons, ARN de transfert apporte les acides aminés = *les ingrédients* dans l'ordre de correspondance codons/anticodons. Chimiquement il s'agit de transférer un groupe acyl. Exemple d'activation cinétique et thermodynamique (grâce à l'ATP) par l'enzyme ARNt synthétase pour produire l'acyle-ARNt
 6. synthèse au labo des protéines : aujourd'hui automatisé. Très bonne sélectivité grâce à des groupes protecteurs. (ester t-butylique, Cbz, Boc, Fmoc) et activation du carboxyle par un bon groupe partant
 7. Synthèse de l'ADN, ARN = polymère du monomère nucléotide = sucre + base azotée + phosphate, par l'ADN/ARN polymérase. Clivage par les nucléases.
 8. glutathion = tripeptide important : anti-oxydant =>thiol de la cystéine qui s'oxyde en disulfure
- l'énergie dans l'organisme : raison = un organisme a besoin d'énergie pour se maintenir dans un état d'équilibre métastable, utilisation, source, moyen de stockage

1. ATP = monnaie d'échange énergétique dans l'organisme = "énergie chimique". (40kg consommé en 24h au repos). Structure : dans son nom **adenosine triphosphate**. Riche en énergie à cause de ses deux unités triphosphate => son hydrolyse libère de l'énergie. Quantification de l'énergie libérée par le **potentiel de transfert du groupement phosphoryl Pi**. Cas du pyrophosphate (pyro signifie chauffer fortement = application de chaleur pour enlever l'eau de l'acide phosphorique) et phosphoénol pyruvate. **Analogie avec l'anhydride d'acide**. La structure anhydride est riche en énergie. Inhibition cinétique de la molécule instable pour des raisons électrostatique (répulsion des oxygènes du groupe phosphoryl)
 2. source : organisme phototrophique (énergie solaire) et organisme chimiotrophique (nutriments) : les humains sont des parasites des plantes.
- pont ou liaison phosphodiester = ester double de l'acide phosphorique (un acide minéral)
1. exemples : ATP = un exemple de **nucleoside** triphosphate; ADN polymères de nucléotides (reliées par pont phosphodiester) 3×10^{-9} ponts dans l'ADN humain!!.
 2. groupement phosphoryl = PO_3^{2-} . Aussi appelé groupement phosphate. Il existe réaction de transfert de phosphoryl. Mécanisme associatif et dissociatif. Hydrolyse spontanée de l'ARN par la fonction hydroxyle en position 2'.
 3. le phosphore élément de la troisième période du tableau périodique, présent dans la colonne de l'azote. Il peut être de trivalent à pentavalent.
 4. synthèse de l'ADN/ARN par l'enzyme ADN/ARN polymérase à partir du monomère (désoxy)ribonucléoside triphosphate (NTP) : synthèse dans le sens 5'->3'. Force motrice de la réaction? libération de PPi (cf ATP). Activation cinétique par l'enzyme? ADN/ARN polymérase possède des cations métalliques (Mg^{2+} typiquement) dont l'un coordine l'oxygène négatif du NTP pour exalter son électrophilie et rendre le pyrophosphate encore meilleur groupe partant, l'autre coordine l'oxygène 3' de l'ADN/ARN pour le faire approcher du NTP avant l'attaque => abaissement de la barrière d'activation de cette réaction et grand TOF : DNA polymérase = 800 nucléotides/sec; ARN polymérase 50 nucleotides/sec. Application : PCR par élongation d'un brin d'ADN réalisée par des ADN/ARN polymérases. (voir wiki)
- Rq : très grande affinité de Mg pour les phosphates : à la base d'une méthode d'analyse quantitative des cations Mg^{2+} : précipité par utilisation d'un sel phosphate d'ammonium soluble, qui peut ensuite être filtré, séché et pyrolysé à 1100°C pour former un $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7(\text{s})$ magnesium pyrophosphate extrêmement stable. (rappel liaisons très stables : Si(Al,B)-O (acide et base durs selon Pearson), Si-F, (la liaison la plus forte connue, P-O, cations métalliques lourds Hg,Ag,Pb, Cd et S (acide/base mous selon Pearson)
5. synthèse par l'homme des oligonucléotides : synthèse automatisée à l'aide d'une résine en phase solide (comme la synthèse des peptides) Pq? maximiser le rendement (Le Chatelier : excès de réactants). Force motrice : formation de P-O plus énergétique que P-N. Oxydation du phosphite en phosphodiester par I_2 . Protection et déprotection nécessaires (éther O(5')-DMT déprotégé par hydrolyse acide (TFA). Synthèse dans le sens 3'->5' (alcool laire meilleur nucléophile et rdt que alcool 2aire). Avantages : ADN fluorescents pour sonder les chromosomes, amorces (primers) pour la PCR.

- liaisons glycosidiques (ou osidique) (il existe O-,N- et S-glycosidique) = les sucres sont des sources de carbones et d'énergie, présent dans l'ADN (le ribose), utile pour la reconnaissance et l'adhésion à la surface des membrane (spermatozoïde et oeuf), le transport et la solubilité
 1. le glucose = le sucre le plus important. La forme pyranose privilégiée. Acétalisation sous contrôle thermo. L'effet anomère.
 2. amines, alcools et thiols transportés sous formes de glycoside dans la nature => équivalent du groupe THP au laboratoire. α ou β glycoside
 3. la vitamine C : un dérivé du glucose => la nature fabrique des composés importants à partir de simples sucres. Anti-oxydants importants.
 4. cellulose, amidon : exemple de (poly)saccharide. Analogie Saccharide et acide aminé. Les aminosucres => combinaison des sucres et des protéines. Exemple de la chitine (analogue azoté de la cellulose, constitue les carapaces des coléoptère et des crabes)
 5. enzyme qui les font : glycosyltransférases ; qui les défont : glycosidases. (ou cat. acide au laboratoire).
 6. oxydation du sucre en ATP à partir d'ADP et phosphoénolpyruvate
- les lipides = composants principaux des membranes (rôle clé comme barrière sélective). exemple : le cholestérol (un lipide de la famille des stérols. Les lipides les plus courants : les esters du glycérol (trioléate de glycéryl = lipide principal de l'huile d'olive)
- Stabilité des 3 types de liaisons : résistance à l'hydrolyse spontanée (ie non catalysée par des enzymes). Tableau des temps de demi-vie des hydrolyses spontanées des 4 biomacromolécules (protéine, polysaccharides, ADN et ARN) à 25°C et 100°C, obtenues par extrapolation à partir de températures beaucoup plus élevées (pour accélérer le processus et partant la mesure possible). 140000 ans pour l'hydrolyse de l'ADN humain, mais 1 mois par clivage, soit 20 min dans l'organisme => enzyme de réparation de l'ADN. La liaison osidique est encore plus résistante : 50 ans, contre 4 ans pour les protéines. Tout clivage de l'ordre de qq heures à 100°C. Règle d'Harcourt ("rule of thumb", "au doigt mouillé" en anglais) : taux de réaction double quand la T augmente de 10°C. C'est 6 pour le bêta glycoside => réfrigérer les papiers importants.
- Transformation des petites molécules du métabolisme primaire : acide pyruvique, acétylco-enzyme A, acide citrique = métabolites importants. Mécanismes biologiques
 1. Le NAD^+ de la nature : nicotinamide adénine dinucléotide NAD (ou NAD^+) : pyridinium partie réactive = l'oxydant de la nature. NADH réducteur de la nature ; Eg : 1) réduction de l'acide pyruvique en lactique, catalysée par l'alcool déshydrogénase du foie qui permet la rapidité et l'énantiosélectivité. **(la réaction se fait dans l'environnement de l'enzyme qui est une poche chirale).**
 2. l'amination réductrice de la nature
 3. glucose décomposé en énergie et en petites molécules dans le cycle de l'acide citrique -> CO_2 . Dans l'autre sens le fructose fait à partir de mol à 3 carbones par une réaction d'aldolisation catalysée par une aldolase : aucun énolate se forme pendant la réaction : l'équivalent de l'énolate est l'énamine de lysine. Enamine de co-enzyme A (énol d'un thioester) : synthèse de l'acide citrique (cat. acide/base par un résidu histidine de l'enzyme (l'imidazole) dont le pKa est à pH neutre). Il existe aussi le phosphoénolpyruvate (énolate stabilisée de l'acide pyruvique)

Exemples quotidiens

1. la pénicilline un antibiotique qui inhibe l'enzyme de constitution de la paroi cellulaire des bactéries (procaryotes)
2. la caféine est une purine (extraite par CO₂ supercritique pour faire du décaféiné) complètement méthylée, issu de la méthylation de la théobromine
3. la chlorophylle des plantes vertes : métallaporphyrine; l'hémoglobine. Hétérocycles aromatiques
4. la cellulose = le composé naturel le plus abondant (la structure des plantes). Elle est très rigide => pas digérable par l'homme mais par les ruminants
5. les glucides (sucres, pouvoir sucrant) et les lipides (ester d'acide gras dans l'huile et le beurre) dans l'alimentation : source d'énergie et de carbone après transformation par le métabolisme.
6. savons : sels d'acide gras (= acide organique) (savon dur = sel de sodium, et mou sel de potassium)
7. PCR (polymerase chain reaction) : test du COVID par amplification des acides nucléiques

Manipulations

1. synthèse d'un porphyrine, *Chimie du petit déjeuner*
2. extraction, synthèse et dosage de la caféine

Ouverture :

—

Plan détaillé :

I.

1

II.

III.

Questions :

—