

UE 1 : ÉPREUVE DE CHIMIE BIOCHIMIE

CHIMIE (CONCOURS BLANC)

■ Ce sujet comporte des parties numérotées I, II et III, qui peuvent être traitées indépendamment.

La numérotation des atomes et molécules est spécifique à chaque question.
Toutes les données thermodynamiques et cinétiques sont indiquées pour $T = 300 \text{ K}$.

■

Numéro atomique :

H ($Z = 1$), C ($Z = 6$), N ($Z = 7$), O ($Z = 8$), Mg ($Z = 12$), S ($Z = 16$), Ar ($Z = 18$), Zn ($Z = 30$)

Electronégativité (échelle de Pauling) : H (2,1), C (2,5), P (2,1), S (2,6), O (3,5), F (4,0)

Constante diélectrique : $\epsilon(\text{eau}) = 80$ et $\epsilon(\text{hexane}) = 2$

■ H_3PO_4 : $\text{pK}_{a1} = 2,1$; $\text{pK}_{a2} = 7,2$ et $\text{pK}_{a3} = 12,3$

Acides carboxyliques : $\text{pK}_{a1} = -6$ et $\text{pK}_{a2} = 4-5$

Amides : $\text{pK}_{a1} = -1$ et $\text{pK}_{a2} = 15-17$

Alcools : $\text{pK}_{a1} = -2$ et $\text{pK}_{a2} = 16-18$

Amines : $\text{pK}_{a1} = 10-11$ et $\text{pK}_{a2} = 30-34$

Thiols : $\text{pK}_{a1} = -7$ et $\text{pK}_{a2} = 10-11$

Imidazole : $\text{pK}_{a1} = 7$ et $\text{pK}_{a2} = 14$

Le pK_{a1} correspond à
la forme protonnée

■ $\Delta_f H^\circ (\text{CO}_2, \text{gaz}) = -390 \text{ kJ.mol}^{-1}$ et $\Delta_f H^\circ (\text{H}_2\text{O}, \text{liq}) = -290 \text{ kJ.mol}^{-1}$

Pour l'hydrolyse de l'ATP : $\Delta_r G^\circ = -34,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$

■ *Pour simplifier les calculs, on utilisera les ordres de grandeur ci-dessous :*

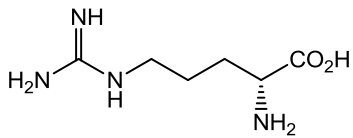
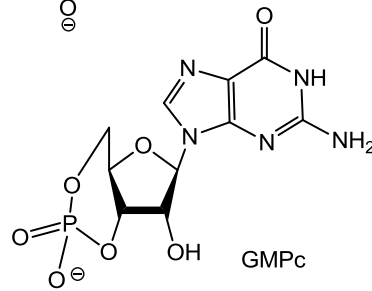
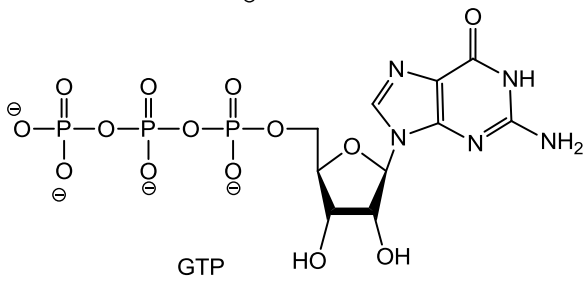
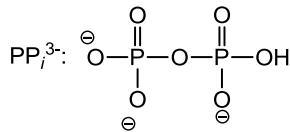
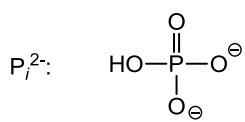
à $T = 300 \text{ K}$: $RT = 2,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$

■ Exponentielle, Logarithme népérien [$\text{Ln}(x) = 2,3 \log(x)$], logarithme décimal et puissance de 10.

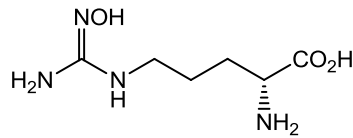
X	-1,1	0,08	0,1	0,8	1	1,7	2	3	5	8,75	30,6	50	500
e^x	0,33	1,1	1,1	2,2	2,7	5,5	7,4	20	148	$6,3 \cdot 10^3$	$1,9 \cdot 10^{13}$	-	-
$\text{Ln}(x)$	-	-2,5	-2,3	-0,22	0	0,53	0,7	1,1	1,6	2,2	3,42	3,9	6
$\log(x)$	-	-1,1	-1	-0,1	0	0,23	0,30	0,47	0,7	0,94	1,48	1,7	2,7
10^x	0,08	1,2	1,3	6,3	10	50	10^2	10^3	10^5	$5,6 \cdot 10^8$	$4 \cdot 10^{30}$	10^{50}	-

(Certaines valeurs ont été arrondies afin de simplifier les calculs.)

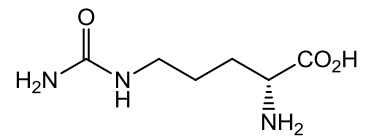
■ Formules de quelques composés mentionnés dans l'énoncé :



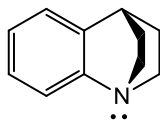
L-Arginine (Arg)



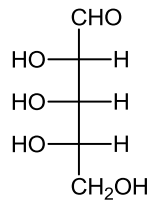
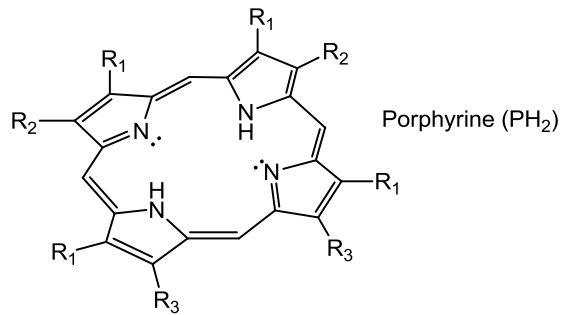
N-hydroxy-L-Arginine (NOHA)



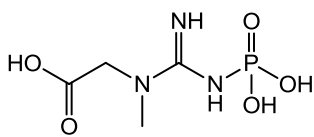
L-Citrulline (Cit)



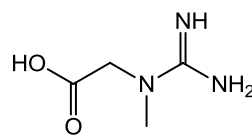
benzoquinuclidine



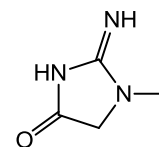
Ribose



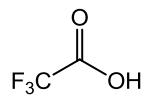
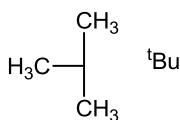
phosphocréatine



créatine



créatineine



TFA : acide trifluoroacétique

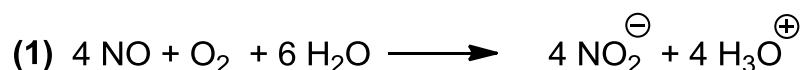
- Le code utilisé pour les acides aminés figure ci-dessous :

Code à 3 lettres	Dénomination commune		Code à 3 lettres	Dénomination commune
Ala	Alanine		Met	Méthionine
Cys	Cystéine		Asn	Asparagine
Asp	Acide aspartique		Pro	Proline
Glu	Acide glutamique		Gln	Glutamine
Phe	Phénylalanine		Arg	Arginine
Gly	Glycine		Ser	Sérine
His	Histidine		Thr	Thréonine
Ile	Isoleucine		Val	Valine
Lys	Lysine		Trp	Tryptophane
Leu	Leucine		Tyr	Tyrosine

I/ LE MONOXYDE D'AZOTE

Le monoxyde d'azote NO est une espèce radicalaire neutre qui est impliqué dans de nombreux processus biologiques en tant que neurotransmetteur, vasodilatateur, agent cytotatique et cytotoxique.

NO est oxydé en ion nitrite NO_2^- par l'oxygène en solution aqueuse tamponnée à $\text{pH} = 7,3$ selon l'équation (1)



Question 1.

En considérant que l'électron célibataire est porté par l'atome d'azote, cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant le radical NO

- A) NO peut être décrit en représentation de Lewis selon ce schéma $\cdot\text{N}=\ddot{\text{O}}\cdot$.
- B) Le degré d'oxydation de l'atome d'azote de NO est - I.
- C) Les atomes d'azote et d'oxygène respectent la règle de l'octet.
- D) Tous les électrons de NO sont appariés.
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

Configuration électronique N ($Z=7$) : $[\text{He}]2s^22p^3$; O ($Z=8$) : $[\text{He}]2s^22p^4$.

Atome : $\cdot\ddot{\text{N}}\cdot$: $\ddot{\text{O}}\cdot$ \Rightarrow en appariant les électrons, on obtient $\cdot\text{N}=\ddot{\text{O}}\cdot$

Le nombre quantique principal pour l'atome d'oxygène et d'azote est $n = 2$, il ne peut y avoir plus de 8 électrons dans la couche de valence : pour NO, N a 7 électrons et 8 électrons pour O. Ils respectent tous les deux la règle de l'octet.

Le degré d'oxydation de l'azote est +II.

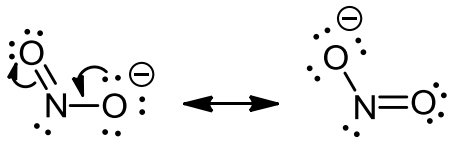
Question 2.

Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant NO_2^-

- A) L'atome d'azote est hybridé sp^2 .
- B) La charge négative est localisée sur l'atome d'azote.
- C) L'ion nitrite NO_2^- est de géométrie linéaire.
- D) La charge négative est délocalisable sur l'atome d'azote.
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

En représentation de Lewis : $\ddot{\text{O}}=\ddot{\text{N}}-\ddot{\text{O}}^-$, l'atome d'azote est en AL_2E_1 , ce qui correspond à une hybridation sp^2

La charge est délocalisable sur les 2 atomes d'oxygène selon :



Les molécules de dioxygène O_2 et de monoxyde d'azote NO sont des gaz. Pour la réaction (1), on ne considère que la forme dissoute dans l'eau.

La réaction (1) n'est pas élémentaire, mais elle admet une étape cinétiquement déterminante dont la constante de vitesse est $k_{(1)}$, et la vitesse de disparition de NO a pour expression:

$$v = k_{(1)}[NO]^\alpha [O_2]^\beta$$

Dans une première série d'expérience, on détermine que l'ordre partiel pour O_2 est 1.

Dans une seconde série d'expérience, on maintient la solution saturée en O_2 , telle que la concentration en O_2 dissout soit égale à $3,0 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$. La mesure de la vitesse initiale v_i de disparition de NO est reportée en fonction de la concentration de NO dans le tableau ci-dessous.

Vitesse initiale de disparition de NO					
$[NO] \text{ mol.L}^{-1}$	$3,0 \cdot 10^{-5}$	$1,0 \cdot 10^{-5}$	$0,3 \cdot 10^{-5}$	$0,1 \cdot 10^{-5}$	$0,03 \cdot 10^{-5}$
$v_i \text{ mol.L}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$135 \cdot 10^{-9}$	$15 \cdot 10^{-9}$	$1,35 \cdot 10^{-9}$	$0,15 \cdot 10^{-9}$	$0,01 \cdot 10^{-9}$

Question 3.

Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant l'expression de la constante de vitesse apparente $k_{(1)\text{app}}$ dans ces conditions expérimentales:

- A) $\alpha = 2$ et $k_{(1)} = k_{(1)\text{app}} [O_2]^2$.
- B) $\alpha = 1$ et $k_{(1)\text{app}} = k_{(1)} [O_2]$.
- C) $\alpha = 2$ et $k_{(1)\text{app}} = k_{(1)} [O_2]$.**
- D) $k_{(1)\text{app}} = k_{(1)}$.
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

On s'aperçoit que si la concentration en NO est divisé par 10, la vitesse est divisée par 100, soit divisé par 10^2 . Donc, dans ces conditions, v_i est proportionnelle à $[NO]^2$, d'où ordre partiel $\alpha = 2$.

Donc $v = k_{(1)}[NO]^2[O_2]^1$. Comme $[O_2] = \text{constante}$ dans ces conditions expérimentales, $v = k_{(1)\text{app}} [NO]^2$ avec $k_{(1)\text{app}} = k_{(1)} [O_2]$.

Question 4.

Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant la valeur de la constante de vitesse apparente $k_{(1) \text{ app}}$ dans ces conditions expérimentales :

- A) $k_{(1) \text{ app}} = 150 \cdot 10^{-3} \text{ L.mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.
- B) $k_{(1) \text{ app}} = 150 \cdot \text{s}^{-1}$.
- C) $k_{(1) \text{ app}} = 150 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.
- D) $k_{(1) \text{ app}} = 150 \text{ L.mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.**
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

dans ces conditions expérimentales, $v = k_{(1) \text{ app}} [\text{NO}]^2$ avec $k_{(1) \text{ app}} = k_{(1)} [\text{O}_2]$.

$$\text{Donc } v_i = k_{(1) \text{ app}} [\text{NO}]_0^2, k_{(1) \text{ app}} = \frac{v_i}{[\text{NO}]^2} = \frac{15 \cdot 10^{-9}}{(1,010^{-5})^2} = 150 \text{ L.mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

Question 5.

La constante de vitesse peut s'exprimer sous la forme $k = \frac{k_B T}{h} e\left(-\frac{\Delta G^{\circ\ddagger}}{RT}\right)$, où k_B est la constante de Boltzmann, h la constante de Planck et $\Delta G^{\circ\ddagger}$ est l'enthalpie libre d'activation. On trace la représentation graphique $\ln\left(\frac{k}{T}\right) = f\left(\frac{1}{T}\right)$. Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) :

- A) Cette représentation graphique correspond à une droite dont la pente vaut $\Delta G^{\circ\ddagger}$.
- B) Cette représentation graphique correspond à une droite dont la pente vaut $\Delta H^{\circ\ddagger}$.
- C) L'ordonnée à l'origine vaut $\Delta S^{\circ\ddagger}$.
- D) Une augmentation de température augmente la constante de vitesse.**
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

$$\ln\left(\frac{k}{T}\right) = \ln\left(\frac{k_B}{h}\right) - \frac{\Delta G^{\circ\ddagger}}{RT} = \left(\ln\left(\frac{k_B}{h}\right) + \frac{\Delta S^{\circ\ddagger}}{R}\right) - \frac{\Delta H^{\circ\ddagger}}{RT}$$

la représentation graphique $\ln\left(\frac{k}{T}\right) = f\left(\frac{1}{T}\right)$, est soit une droite de pente $-\frac{\Delta G^{\circ\ddagger}}{R}$ et d'ordonnée à l'origine $\ln\left(\frac{k_B}{h}\right)$; soit une droite de pente $-\frac{\Delta H^{\circ\ddagger}}{R}$ et d'ordonnée à l'origine

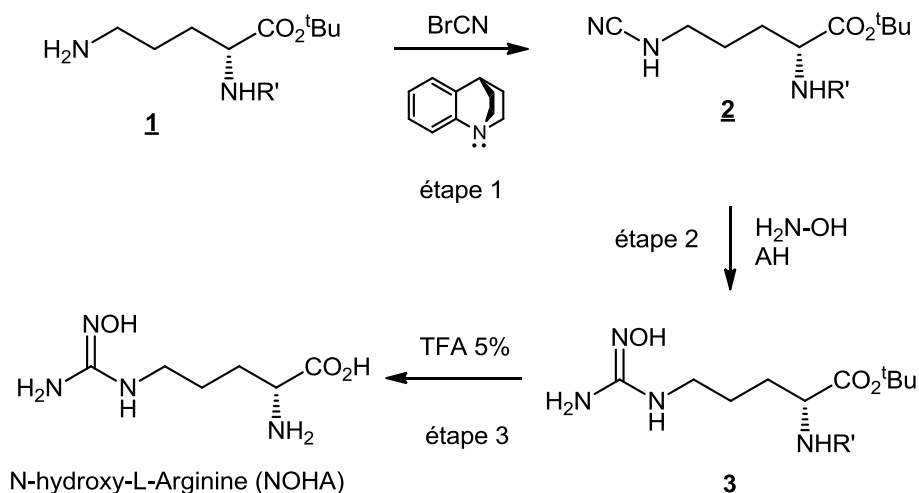
$\left(\ln\left(\frac{k_B}{h}\right) + \frac{\Delta S^{\circ\ddagger}}{R}\right)$. Dans tous les cas, $\Delta G^{\circ\ddagger} > 0$, donc une augmentation de température augmente k .

II/ Synthèse de la NOHA, précurseur endogène de NO

In vivo, NO est produit par oxydation de la L-arginine (Arg) en L-citrulline (Cit) par l'intermédiaire de la N-hydroxy-L-arginine (NOHA).

On s'intéresse en premier lieu à la synthèse par voie chimique de la NOHA.

Les principales étapes d'une synthèse chimique de la NOHA sont représentées ci-dessous :

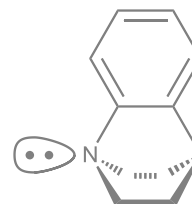


(AH, dans l'étape 2 est un acide faible)

Etape 1

Question 6.

Sachant que la benzoquinuclidine ($\text{pK}_a = 7,8$) se représente par

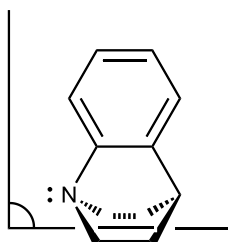


cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant la benzoquinuclidine :

- A) L'atome d'azote est hybridé sp^2 et le doublet non liant est dans une orbitale p.
- B) L'atome d'azote est hybridé sp^2 et le doublet non liant est dans une orbitale sp^2 .
- C) L'atome d'azote est hybridé sp^3 et le doublet non liant est dans une orbitale sp^3 .**
- D) La benzoquinuclidine est une molécule chirale.
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

Lewis pour l'atome d'azote AL_3E_1 . Compte tenu des contraintes des cycles, le doublet non-liant ne peut être dans une orbitale conjuguée au noyau aromatique. L'atome d'azote reste dans une géométrie tétraédrique, hybridation sp^3 et le doublet non liant est dans une orbitale sp^3 .

La molécule possède un plan de symétrie passant par le noyau aromatique :



Question 7.

Sachant que la fonction $C\equiv N$ de $BrCN$ possède une réactivité analogue à une fonction carbonyle $C=O$, cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant la réactivité de $BrCN$ pour la première étape de la synthèse :

- A) L'atome de carbone est hybridé sp .
- B) Pour le carbocation $C\equiv N^{\oplus}$, la lacune électronique est portée par l'orbitale moléculaire sp .
- C) L'addition d'un nucléophile sur la fonction CN se fait par recouvrement du doublet non-liant du nucléophile avec l'une des orbitales moléculaires antiliante π^* .
- D) La substitution du brome peut se faire par un mécanisme SN_2 , par recouvrement du doublet non-liant du nucléophile avec de l'orbitale antiliante σ^*_{C-Br} .
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

La substitution du brome peut se faire par un mécanisme SN_2 , par recouvrement du doublet non-liant du nucléophile avec de l'orbitale antiliante σ^*_{C-Br} .

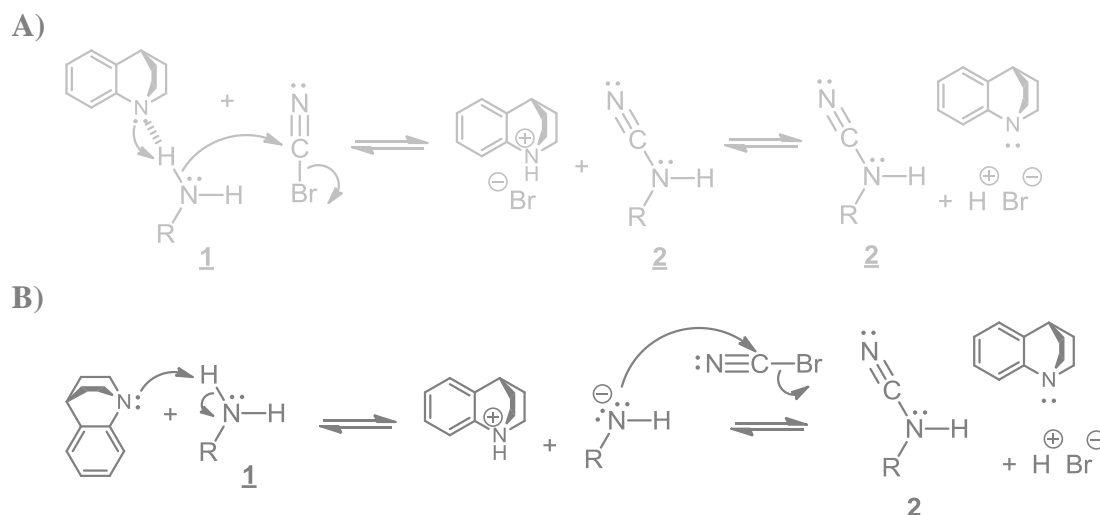
VSEPR : l'atome de carbone est en AL_2E_0 donc géométrie linéaire, l'hybridation est sp .

La liaison $C-Br$ est l'orbitale moléculaire σ_{C-Br} , par recouvrement d'une orbitale atomique sp (du carbone) et une orbitale atomique de Br . Après rupture de la liaison (départ d'un électron de l'atome du carbone vers Br), l'orbitale atomique sp devient vide : la lacune électronique est portée par cette orbitale moléculaire sp .

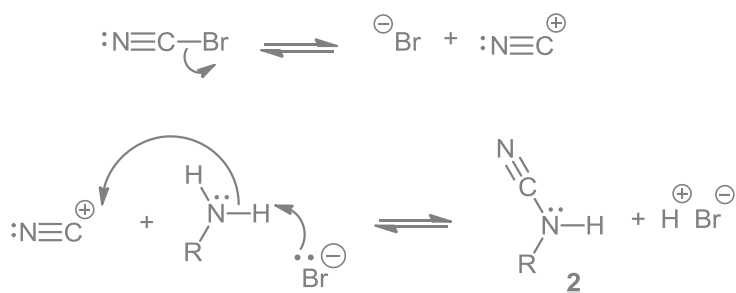
Ici, l'orbitale antiliante σ^*_{C-Br} est inaccessible, puisqu'elle se trouve masqué par les orbitales moléculaires qui constituent la liaison triple CN . Un mécanisme de type SN_2 est impossible.

Question 8.

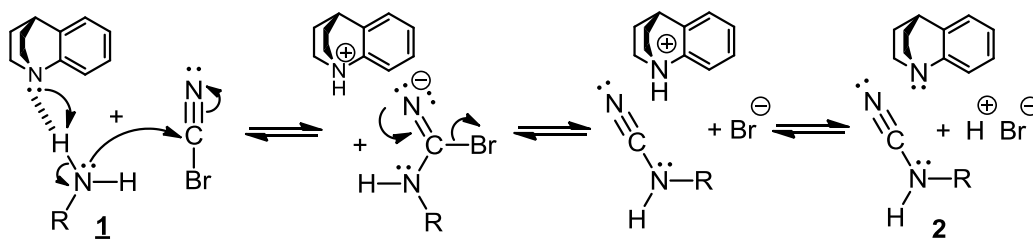
En schématisant **1** par $R-NH_2$ ($pK_a = 11,0$), cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant le mécanisme de la première étape de la synthèse :



C)



D)



E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte

BrCN possède une réactivité analogue à une fonction carbonyle C=O, le mécanisme est du type addition-élimination.

Etape 2

Question 9.

Pour l'étape 2, l'action de l'hydroxylamine (NH₂OH, pK_a = 6,0) sur le composé 2 conduit au composé 3 par catalyse acide générale. Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant le rôle des différents réactifs et catalyseur :

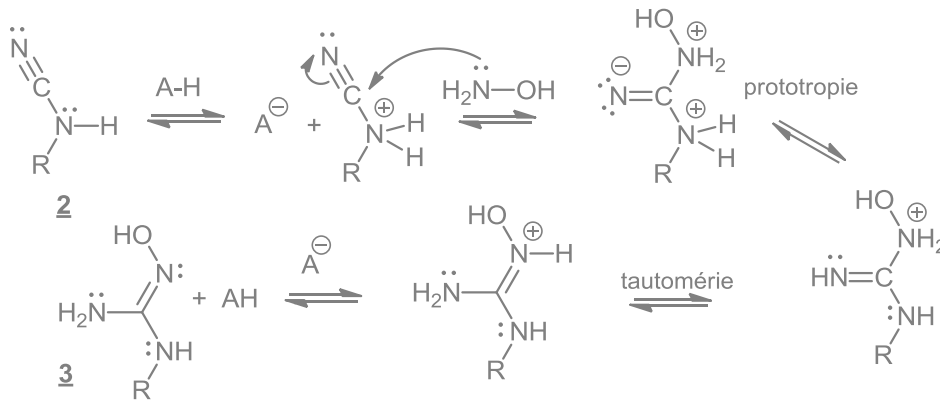
- A) NH₂OH est l'électrophile de la réaction.
- B) La fonction amine étant plus nucléophile que la fonction alcool, NH₂OH réagit comme nucléophile par un doublet non liant de l'atome d'azote.**
- C) Le catalyseur permet d'activer le site nucléophile.
- D) Le carbone du groupement CN est le site électrophile de la réaction.**
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

La liaison CN est polarisée selon $\begin{array}{c} \delta^+ \quad \delta^- \\ \text{C}\equiv\text{N} \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\ \text{C}=\text{N} \end{array}$ La forme limite permet d'attribuer le caractère électrophile à l'atome de carbone.

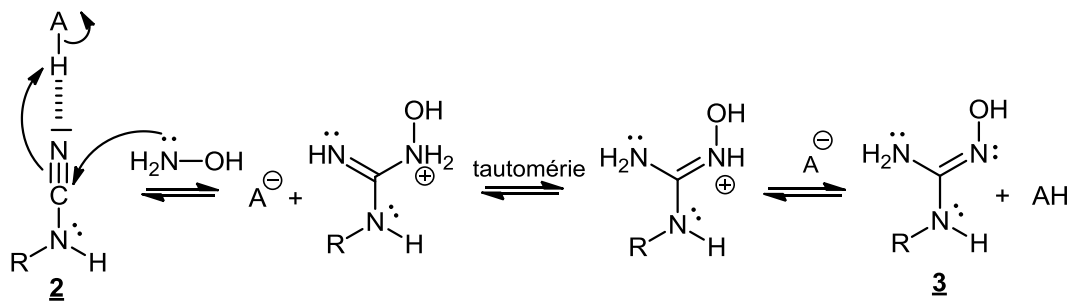
Question 10.

En schématisant **2** par R-NH-CN (pKa < 0 pour les deux atomes d'azotes) et AH le catalyseur acide, cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant le mécanisme de l'addition de H₂NOH en catalyse acide générale, dans un solvant inerte :

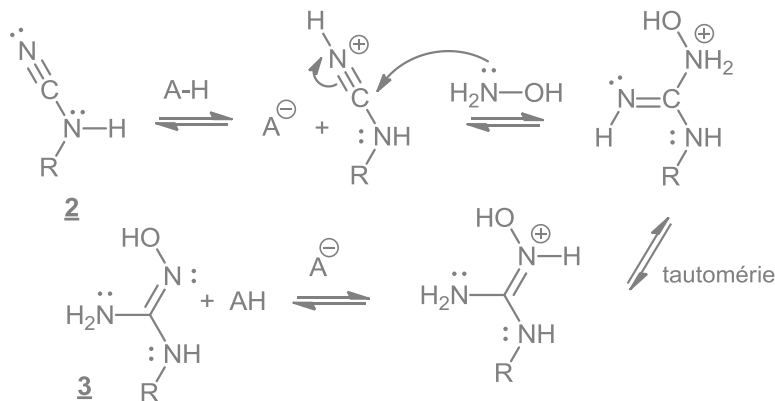
A)



B)



C)



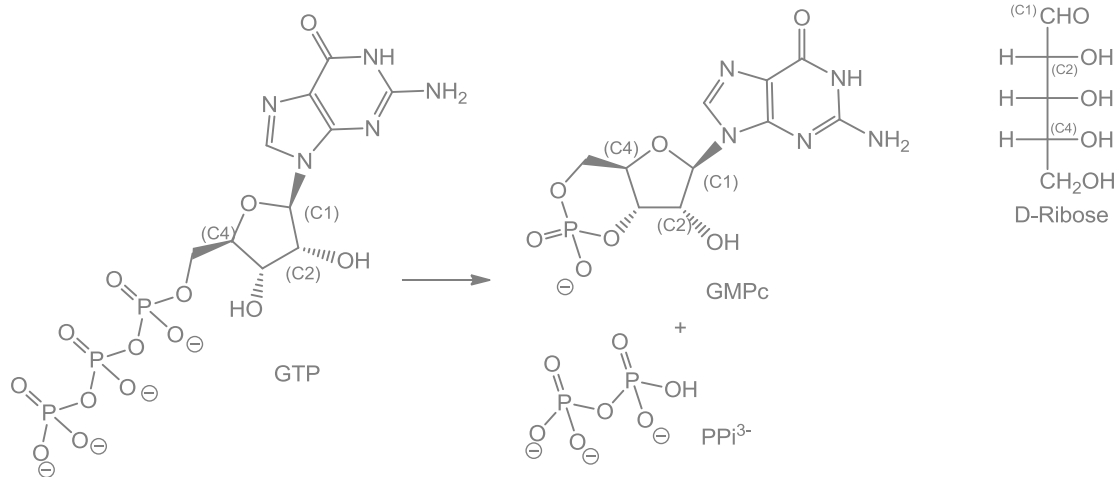
D) La réaction est réalisable en catalyse acide spécifique.

Puisque c'est une catalyse générale, on utilise un acide faible qui ne peut pas protoner préalablement l'électrophile. Il y a activation par liaison hydrogène (réponse A et C fausse).

En utilisant un catalyseur acide spécifique, il y aura une réaction acido-basique entre l'acide fort employé et l'hydroxylamine, ce qui va générer l'espèce H₃N⁺-OH comme acide faible, et nous retrouvons finalement une catalyse acide générale. ATTENTION, la quantité de catalyseur est très faible par rapport aux réactifs.

III/ NO et la relaxation des muscles lisses.

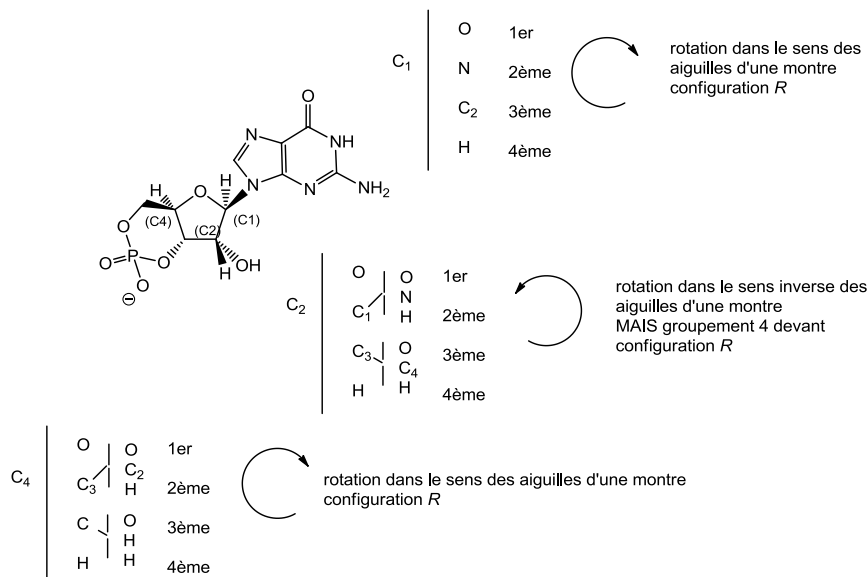
A faible concentration, NO induit la relaxation des muscles lisses des vaisseaux en activant l'enzyme *guanylate cyclase* qui catalyse la transformation de la guanosine 5'-triphosphate (GTP) en guanosine-3',5'-monophosphate cyclique (GPMc) selon la réaction (2) :



Question 11

Cocher la proposition correcte concernant la stéréochimie du ribofuranose de GMPc :

- A) Les configurations absolues des atomes de carbone numérotés (C1), (C2) et (C4) sont respectivement : *S*, *S* et *S*.
- B) Les configurations absolues des atomes de carbone numérotés (C1), (C2) et (C4) sont respectivement : *S*, *S* et *R*.
- C) Les configurations absolues des atomes de carbone numérotés (C1), (C2) et (C4) sont respectivement : *R*, *S* et *R*.
- D) Les configurations absolues des atomes de carbone numérotés (C1), (C2) et (C4) sont respectivement : *R*, *R* et *S*.
- E) Les configurations absolues des atomes de carbone numérotés (C1), (C2) et (C4) sont respectivement : *R*, *R* et *R*.**



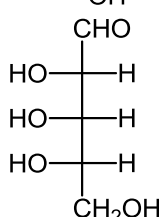
Question 12.

La GTP contient la forme cyclique (furanose) du D-Ribose. Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant la forme non cyclique du ribose :

A) Le D-Ribose possède un plan de symétrie.

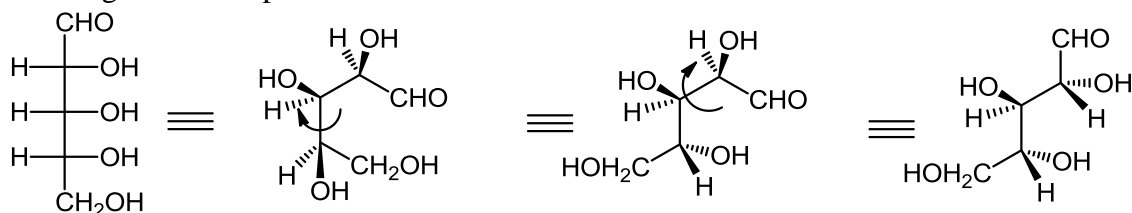
B)  est une représentation en Cram du D-Ribose.

C)  est une représentation en Cram du D-Ribose.

D)  est un sucre de série L

E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

Pour la conversion Fischer – Cram, on peut représenter le D-ribose à partir de la projection de Fischer : en regardant par la droite, puis en effectuant deux rotations successives, on arrive sur une représentation de Cram avec la chaîne carbonée la plus longue dans un plan.



Question 13.

Cochez la(les) proposition(s) correcte(s) concernant la relation entre le D-Ribose et certains isomères :

A) **1 est un stéréoisomère du D-Ribose.**

B) **2 est un diastéréoisomère du D-Ribose.**

C) **3 est un énantiomère du D-Ribose.**

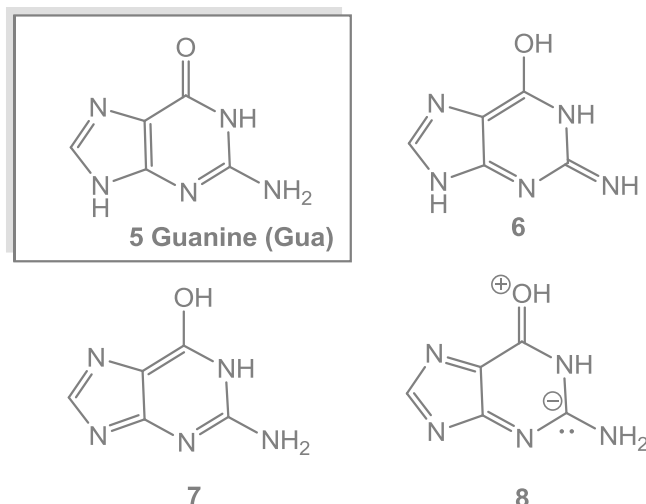
D) **4 est un diastéréoisomère du D-Ribose.**

E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

1 et 4 diffère du D-Ribose par la configuration absolue de deux carbones asymétriques sur 3 : ce sont des diastéréoisomères donc des stéréoisomères.

2 est l'énantiomère du D-Ribose. **3** est aussi un diastéréoisomère du D-Ribose.

La structure de la base azotée guanine **5** (que nous représenterons par **Gua** dans les schémas) ainsi que celles d'autres composés apparentés **6**, **7** et **8** sont représentées ci-dessous :



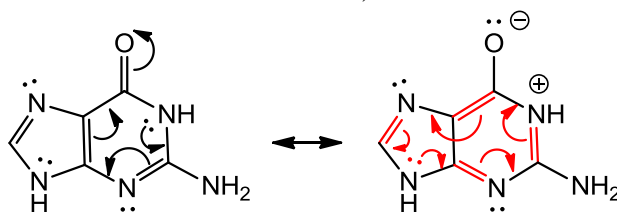
Question 14.

Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant la guanine 5 :

- A) La guanine est une molécule chirale.
- B) Tous les atomes de carbone et d'azote sont hybridés sp^2 .**
- C) Pour les groupements NH, le doublet non liant est situé dans l'orbitale p.**
- D) Pour le groupement NH_2 , le doublet non liant est situé dans une orbitale sp^2 .
- E) La guanine est aromatique avec un squelette σ plan et un système π comportant 14 électrons délocalisables.

La guanine est de géométrie plane, tous les atomes composant le squelette bicyclique sont hybridé sp^2 , donc admet ce plan comme plan de symétrie : la guanine n'est pas chirale.

La guanine est aromatique avec un squelette σ plan et un système π comportant 10 électrons délocalisables (le plus facile est de regarder une forme mésomère mettant en évidence la délocalisation des 10 électrons)



10 électrons délocalisables dans le cycles

Question 15.

Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) :

- A) La molécule 6 est une forme tautomère de la guanine 5.**
- B) La molécule 7 est une forme mésomère de la guanine 5.
- C) La molécule 8 est une forme tautomère de la guanine 5.
- D) Les molécule 6 et 7 sont des diastéréoisomères.
- E) Les molécule 5 et 8 forment un couple acido-basique.

Les molécules **6** et **7** sont des formes tautomères de la guanine (état d'équilibre entre ces formes). La molécule **8** est une forme mésomère de la molécule **7** (donc pas une forme mésomère possible de la guanine, car il faudrait casser au moins une liaison σ).

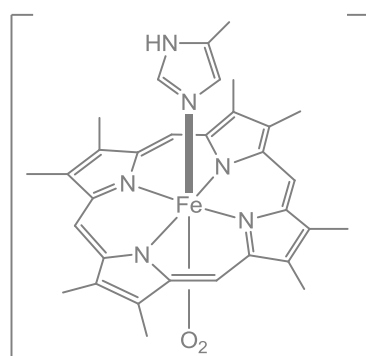
IV/ Rôle enzymatique de NO

NO est un ligand potentiel pour de nombreux métaux, dont le fer.

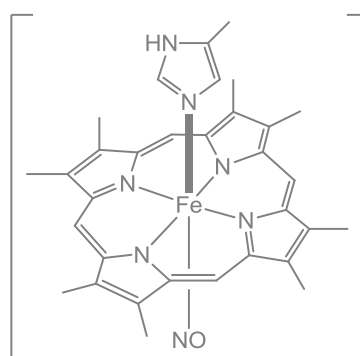
Des études de complexation de la myoglobine ont permis de déterminer les enthalpies libres standard à pH physiologique des équilibres suivants :



Avec P = porphirine; ImH = imidazole (d'une histidine).



Oxymyoglobine :
[ImH(P)Fe-O₂]



Complexe :
[ImH(P)Fe-NO]

Question 16.

Sachant que $Z(\text{Fe}) = 26$, cocher la(les) proposition(s) correcte(s) :

- A) L'ion Fe^{3+} a 6 électrons dans ses orbitales d.
- B) L'ion Fe^{2+} a 6 électrons dans ses orbitales d.**
- C) La configuration de l'ion Fe^{2+} est $[\text{Ar}]3d^5 4s^1$.
- D) La configuration de l'ion Fe^{3+} est $[\text{Ar}]3d^6 4s^0$.
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

La configuration électronique de Fe^{2+} est $[\text{Ar}]3d^6 4s^0$ et Fe^{3+} en $[\text{Ar}]3d^5 4s^0$

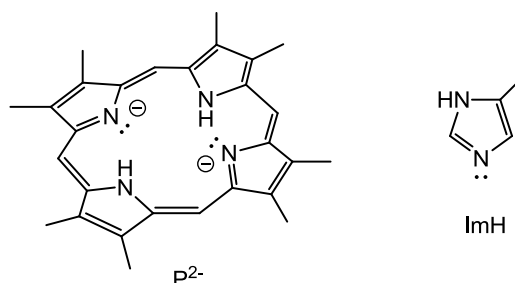
Question 17.

Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant les ligands pour les complexes de fer :

- A) Le ligand porphyrine est neutre dans les deux complexes de fer.
- B) L'atome d'azote du résidu imidazole ImH de l'histidine coordonné au fer est déprotoné à cause de la complexation qui abaisse son pKa en dessous du pH physiologique.
- C) **Le complexe [ImH(P)Fe-NO] est plus stable que [ImH(P)Fe-O₂] dans les conditions standard biologiques.**
- D) Une fois coordonnée au fer, le résidu imidazole ImH n'est plus aromatique.
- E) Pour les réactions (3) et (4), la variation d'entropie $\Delta_r S^\circ$ est négative à cause de l'effet chélate.

$\Delta_r G_3^\circ < \Delta_r G_4^\circ < 0$ traduit la stabilité plus importante du complexe [ImH(P)Fe-NO].

En décoordonnant l'ion métallique, on obtient les ligands suivant : le ligand porphyrine porte 2 charges négatives, l'imidazole est neutre.



Question 18

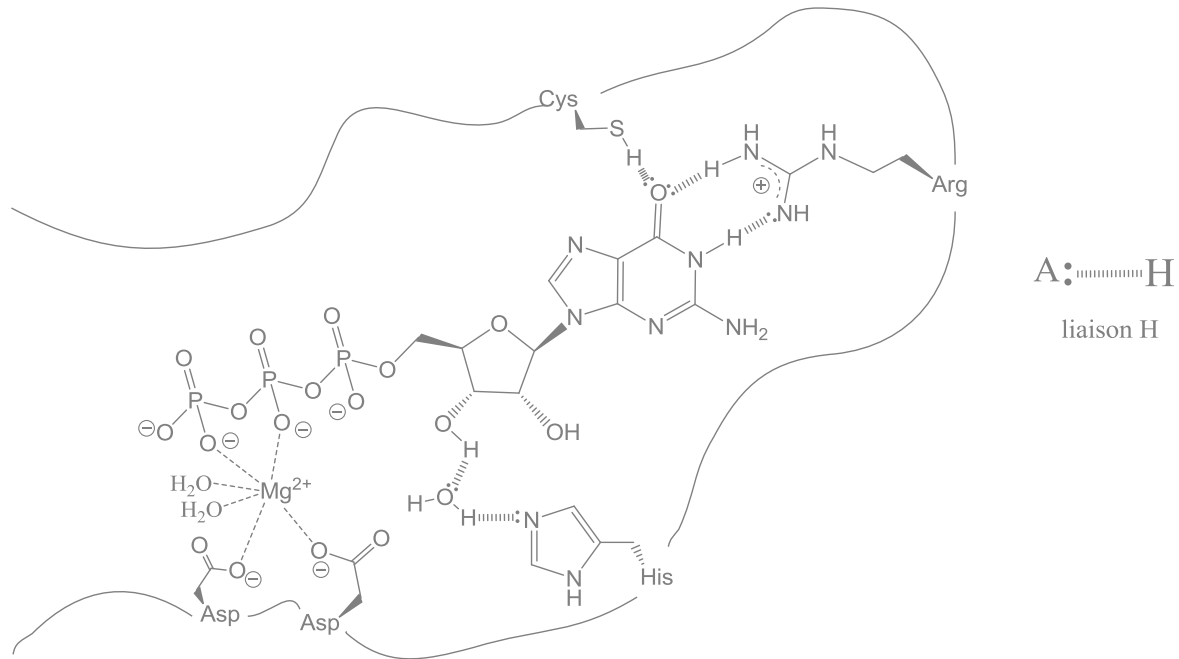
En s'appuyant sur la structure de l'oxymyoglobine [ImH-(P)Fe-O₂], cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant les complexes de fer :

- A) Le complexe [ImH(P)Fe] comprend 2 ligands donc est de géométrie linéaire.
- B) **Le fer a un degré d'oxydation de +II dans le complexe [ImH-(P)Fe-O₂].**
- C) **Le complexe [ImH-(P)Fe-O₂] possède 18 électrons dans sa couche de valence.**
- D) **Le ligand porphyrine du complexe [ImH(P)Fe] est plan.**
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

Pour la géométrie des complexes, ce n'est pas le nombre de ligand qui importe mais le nombre de liaison de coordination. Le complexe [ImH(P)Fe] comprend 5 liaison de coordination, il ne peut pas être linéaire (ce qui impliquerait que les 5 liaisons soient dans un même plan).

Pour le complexe [ImH-(P)Fe-O₂], les ligands O₂ et ImH sont neutres, P est chargé -2, donc le métal est +2 pour obtenir un complexe neutre. Ce complexe possède 6 liaison de coordination, et l'ion métallique apporte 6 électrons d, soit un total de $6 \times 2 + 6 = 18$ électrons dans la couche de valence.

Le site enzymatique de la *guanylate cyclase* est schématisé ci-dessous avec les principaux protagonistes de la réaction dans leur état de protonation à pH 7 :



Question 19

Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant le site enzymatique de la *guanylate cyclase* :

- A) Le positionnement correct du GTP⁴⁻ dans le site enzymatique est uniquement dû aux liaisons hydrogène.
- B) La fonction acide carboxylique des résidus Asp sont sous forme basique à cause de leur interaction avec l'ion Mg²⁺.
- C) L'interaction de la molécule d'eau avec l'imidazole de l'histidine augmente la polarisation des liaisons O-H.**
- D) L'énantiomère du GTP⁴⁻ aurait les mêmes interactions dans le site enzymatique de la *guanylate cyclase*.
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

Le positionnement correct du GTP⁴⁻ dans le site enzymatique est uniquement dû aux liaisons hydrogène, aux interactions hydrophobes, aux interactions charge-charge, dipole-dipole...

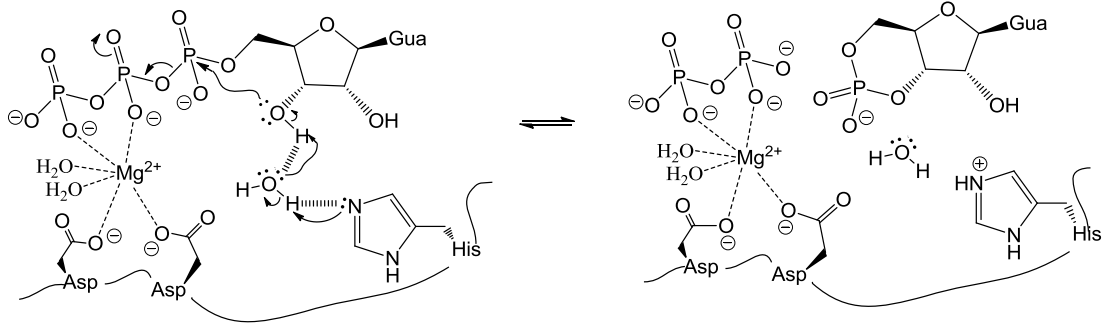
La fonction acide carboxylique des Asp sont sous forme basique car nous sommes à un pH > pKa, donc la forme basique du couple est largement prédominante.

La liaison hydrogène entre l'atome d'azote de l'imidazole allonge la liaison OH, déplace les électrons de cette liaison vers l'atome d'oxygène, donc augmente la polarisation de la liaison O-H.

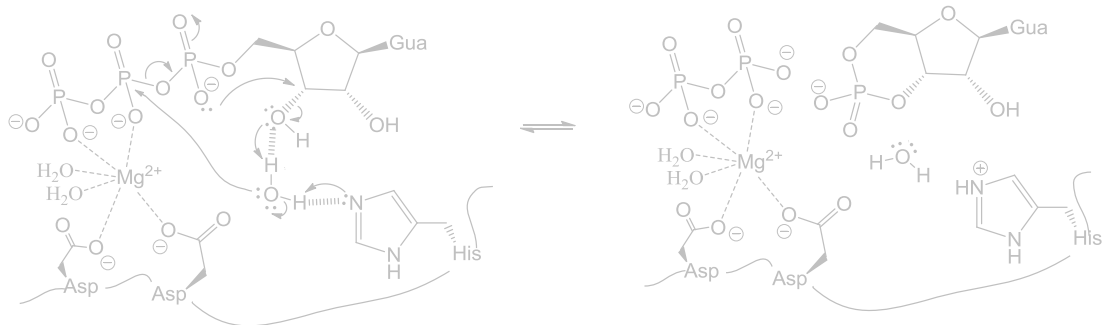
Question 20

En ne représentant que la partie de la GMPc impliquée dans la réaction, cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant le mécanisme de formation de GMPc à partir du GTP dans le site actif de la *guanylate cyclase* :

A)



B)



C) Le départ du pyrophosphate (PPi^{3-}) est facilité par son interaction avec l'ion Mg^{2+} .

D) L'imidazole de l'histidine sert de base de Brönsted.

E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

Le magnésium permet de masquer les charges négatives du groupement trisphosphate, rendant ce groupement plus électrophile et meilleur nucléofuge.

C'est un mécanisme concerté, les flèches doivent se suivre dans le même sens.

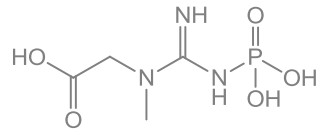
L'imidazole de l'histidine déprotone une molécule d'eau : c'est une base de Brönsted.

V/ La phosphocréatine

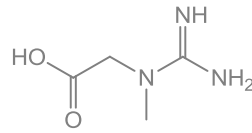
La phosphocréatine (P-CREA^{2-}) sert à régénérer l'adénosine trisphosphate (ATP^{4-}) utilisé par la contraction musculaire, grâce à l'enzyme *créatine kinase*.

On considère du point de vue thermodynamique le transfert du groupe phosphoryle mettant en jeu les deux composés P-CREA^{2-} et ATP^{4-} à $\text{pH} = 7$, à une température de 300 K, qui forme respectivement la créatine (CREA) et l'adénosine diphosphate (ADP^{3-}), selon leur réaction d'hydrolyse respective :





phosphocréatine
(P-CREA)

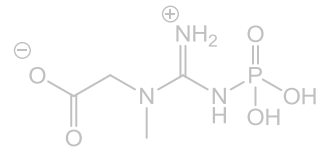


créatine
(CREA)

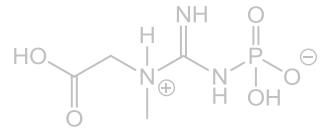
Question 21

Sachant que les pKa des couples acido-basiques sont 2,0 et 4,5 pour le groupe phosphorique, 2,7 pour la fonction carboxylique et 11,0 pour le groupe guanidyle, cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant la forme prédominante de la phosphocréatine :

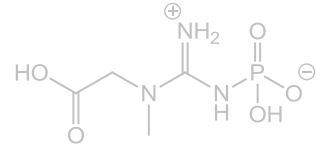
A) Dans l'eau, l'espèce prédominante est le zwitterion



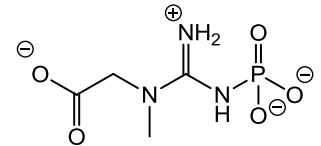
B) Dans l'eau, l'espèce prédominante est le zwitterion



C) à pH 7 fixé dans l'eau, l'espèce prédominante est le zwitterion

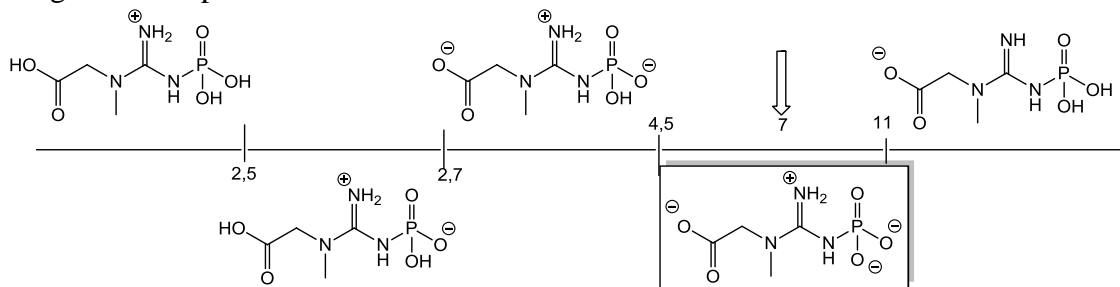


D) à pH 7 fixé dans l'eau, l'espèce prédominante est l'ampholyte

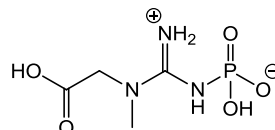


E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

Diagramme de prédominance :

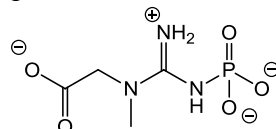


Dans l'eau, c'est la la forme zwitterionique



qui impose le pH

A pH 7 fixé, l'espèce prédominante est



Question 22.

Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant les réactions (6) et (7):

- A) $\Delta_r G_6^{\circ'}_{pH=8} < \Delta_r G_6^{\circ'}_{pH=6}$.
- B) Pour les réactions (6) et (7), comme $\Delta_r G^{\circ'} < 0$, alors ces réactions sont nécessairement exothermiques dans les conditions standard biologiques .
- C) La réaction (7) n'est pas réalisable dans les conditions standard.
- D) **Dans les conditions standard biologiques, l'hydrolyse de la P-CREA²⁻ est thermodynamiquement favorisée par rapport à celle de l'ATP⁴⁻.**
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

La réaction (6) : $K_{(6)} = K_{(6)}'_{pH} [H_3O^+] = K_{(6)}'_{pH=8} [H_3O^+]_{pH=8} = K_{(6)}'_{pH=6} [H_3O^+]_{pH=6}$

soit $\frac{K_{(6)}'_{pH=8}}{K_{(6)}'_{pH=6}} = 10^2$, donc $K_{(6)}'_{pH=8} > K_{(6)}'_{pH=6}$, d'où $\Delta_r G_6^{\circ'}_{pH=8} < \Delta_r G_6^{\circ'}_{pH=6}$.

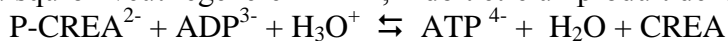
$\Delta_r G_7^{\circ'} < \Delta_r G_6^{\circ'} < 0$ donc la réaction (7) est thermodynamiquement plus favorisée. .

Question 23.

Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant l'enthalpie libre et la constante d'équilibre de la réaction (8) spontanée dans les conditions standard biologiques entre les espèces ATP⁴⁻, ADP³⁻, P-CREA²⁻ et CREA :

- A) $\Delta_r G_8^{\circ'} = -76,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$ et $K_8' = 19,5 \cdot 10^{12}$.
- B) **$\Delta_r G_8^{\circ'} = -7,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$ et $K_8' = 20$.**
- C) La valeur de $K_8'_{pH}$ est indépendante du pH.
- D) $K_8' = 10^7 K_8$.
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

Puisqu'on veut régénérer l'ATP, il doit être un produit de la réaction (8) :



$$\Delta_r G_8^{\circ'} = \Delta_r G_7^{\circ'} - \Delta_r G_6^{\circ'} = -7,5 \text{ kJ.mol}^{-1}. K_8' = e^{\left(\frac{\Delta_r G_8^{\circ'}}{RT}\right)} = e^{\left(\frac{-7,5}{2,5}\right)} = e^3 = 20.$$

Les ions H_3O^+ apparaissent comme réactif de la réaction (8), donc $K_8'_{pH}$ dépend du pH, avec $K_8'_{pH} = [\text{H}_3\text{O}^+] K_8$. A pH = 7, $[\text{H}_3\text{O}^+] K_8' = 10^{-7} K_8$

Dans le muscle au repos, les concentrations à l'état stationnaire des différentes espèces sont les suivantes :

$$[\text{ATP}^{4-}] = 5,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1} \quad [\text{ADP}^{3-}] = 5,0 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$$

$$[\text{P-CREA}^{2-}] = 2,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1} \quad [\text{CREA}] = 1,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$$

Question 24

Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant l'enthalpie libre de la réaction (8) pour le muscle au repos à pH = 7 :

- A) $\Delta_r G_8 = 0$ car c'est un état d'équilibre.
- B) $\Delta_r G_8 = \Delta_r G_8^{\circ}$
- C) $\Delta_r G_8 = -3,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$
- D) $\Delta_r G_8 = -73,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

$$\begin{aligned} \Delta_r G_8 &= \Delta_r G_8^{\circ} + RT \ln(\Gamma') = \Delta_r G_8 = \Delta_r G_8^{\circ} + RT \ln \frac{[\text{ATP}^{4-}][\text{CREA}]}{[\text{ADP}^{3-}][\text{P-CREA}^{2-}]} \\ &= -7,5 + 2,5 \ln(5) = -3,5 \text{ kJ.mol}^{-1} \end{aligned}$$

Question 25

Le rapport des concentrations $\frac{[\text{ATP}^{4-}]}{[\text{ADP}^{3-}]}$ doit satisfaire une certaine inégalité pour que la réaction (8) se déroule spontanément dans le sens de la régénération de l'ATP à pH 7. Cocher une proposition nécessaire et suffisante traduisant cette inégalité :

- A) $\frac{[\text{ATP}^{4-}]}{[\text{ADP}^{3-}]} < \frac{[\text{P-CREA}^{2-}]}{[\text{CREA}]} K_8'$
- B) $\frac{[\text{ATP}^{4-}]}{[\text{ADP}^{3-}]} > \frac{[\text{P-CREA}^{2-}]}{[\text{CREA}^{3-}]}$
- C) $[\text{ATP}^{4-}] > [\text{ADP}^{3-}]$
- D) $\frac{[\text{ATP}^{4-}]}{[\text{ADP}^{3-}]} > \frac{[\text{P-CREA}^{2-}]}{[\text{CREA}]} K_8'$

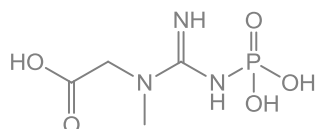
E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

Réaction (8) spontanée dans le sens de la régénération de l'ATP à pH 7

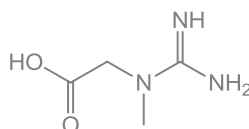
$$\Rightarrow \Delta_r G_8 < 0 \Rightarrow \Delta_r G_8^{\circ} + RT \ln(\Gamma') < 0 \Rightarrow -RT \ln(K_8') + RT \ln(\Gamma') < 0 \Rightarrow \Gamma' < K_8'$$

$$\text{c-à-d } \frac{[\text{ATP}^{4-}][\text{CREA}]}{[\text{ADP}^{3-}][\text{P-CREA}^{2-}]} < K_8', \text{ soit } \frac{[\text{ATP}^{4-}]}{[\text{ADP}^{3-}]} < \frac{[\text{P-CREA}^{2-}]}{[\text{CREA}]} K_8'$$

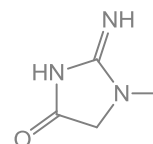
Lors de la régénération de l'ATP⁴⁻, il y a formation de créatine (CREA). L'élimination de la créatine et de la phosphocréatine (P-CREA²⁻) par les urines, implique la formation de créatinine :



phosphocréatine
(P-CREA)



créatine
(CREA)

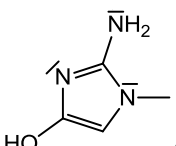


créatinine

Question 26

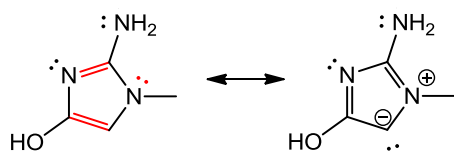
Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant la créatinine :

- A) Le cycle de la créatinine est aromatique
- B) Tous les atomes de carbone et d'azote sont hybridés sp^2 .

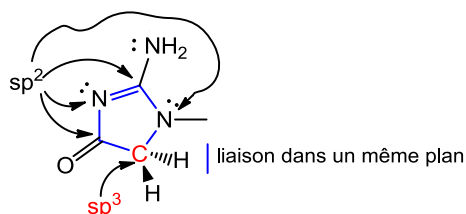
C) La forme tautomère  est aromatique.

D) Le squelette σ du cycle de la créatinine est plan.

E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

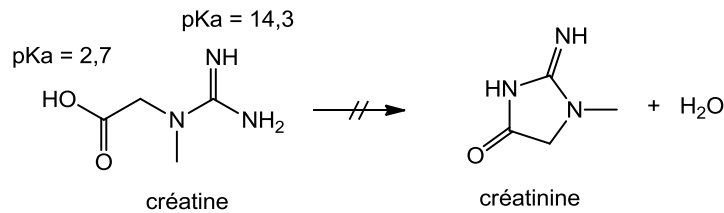


possède un squelette σ plan et un système π comportant 6 électrons délocalisables (la forme mésomère permet de mettre en évidence la délocalisation des 6 électrons), est aromatique.



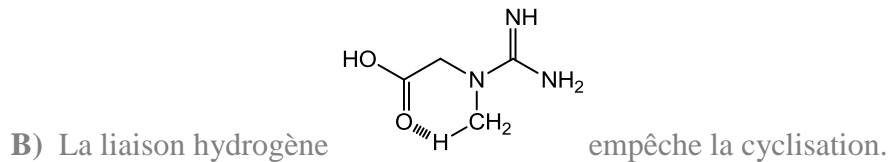
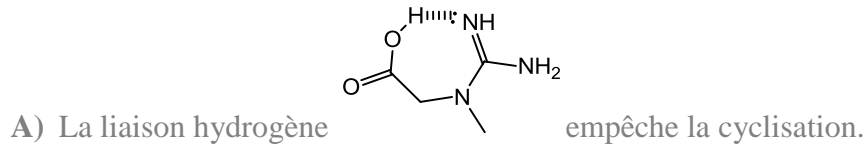
pour le cycle de la créatinine, il y a un atome de carbone hybridé sp^3 . Les 4 autres atomes du cycle sont hybridés sp^2 et étant reliés entre eux, leurs liaisons communes sont dans un même plan, qui contient également l'atome de carbone hybridé sp^3 . Ce cycle ne comporte au maximum que 4 électrons, il ne peut pas être aromatique.

Or, à pH 7, la créatine (CREA) ne peut pas être transformée directement en créatinine, il faut d'abord transformer la créatine en phosphocréatine :



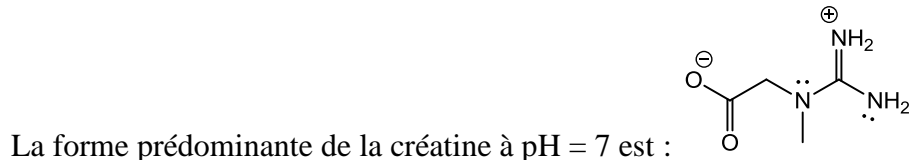
Question 27

Sachant que la transformation de la créatine en créatinine repose sur la formation d'une liaison amide, cocher la(les) proposition(s) correcte(s) justifiant l'impossibilité de transformer la créatine en créatinine à pH physiologique :



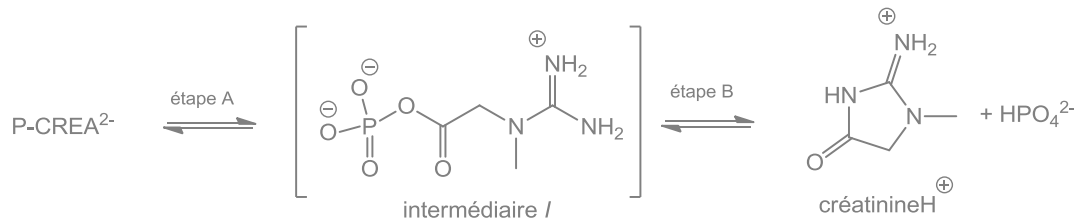
D) Forme prédominante de la créatine au pH 7 ne possède pas de groupement nucléofuge.

E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.



Pour cette forme, pour la cyclisation en créatinine, l'addition d'un nucléophile sur le carbonyle de la fonction carboxylate est impossible car on ne peut pas éliminer de groupement oxygéné, il n'y a pas de nucléofuge.

La première étape (étape A) du mécanisme de transformation de la phosphocréatine en créatinine à pH physiologique est un transfert du groupement phosphate sur la fonction carboxylate pour créer l'intermédiaire *I* comportant une fonction acylphosphate (anhydride mixte) :



Question 28.

Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) le rôle du transfert de phosphate de l'étape A :

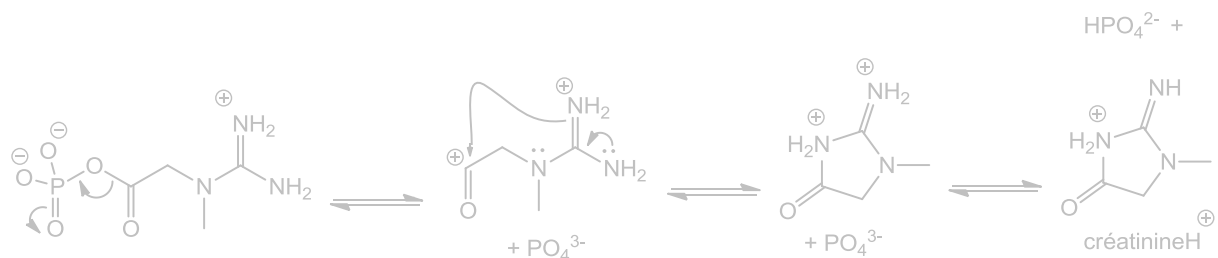
- A) Il augmente l'électrophilie de l'atome de phosphore de l'intermédiaire *I* pour favoriser l'étape B.
- B) Il augmente l'électrophilie de l'atome de carbone du groupement carbonyle pour favoriser l'étape B.**
- C) Il augmenter la nucléophilie de la fonction guanidyle.
- D) Il forme un groupement nucléofuge porté par le carbonyle de la fonction carboxylique.**
- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

pour la cyclisation en créatinine, l'addition d'un nucléophile sur le carbonyle de la fonction carboxylate est possible si il y a un groupement à éliminer : c'est le rôle du phosphate.

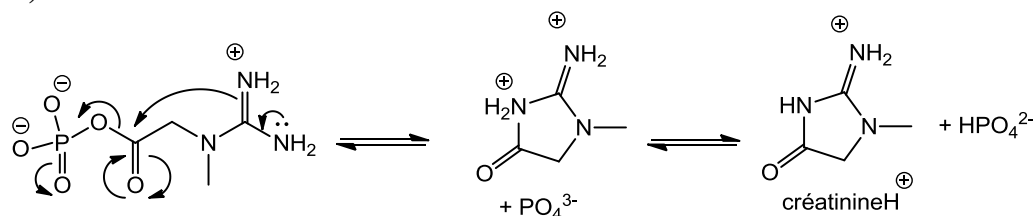
Question 29.

Cocher la(les) proposition(s) correcte(s) concernant le mécanisme de l'étape B :

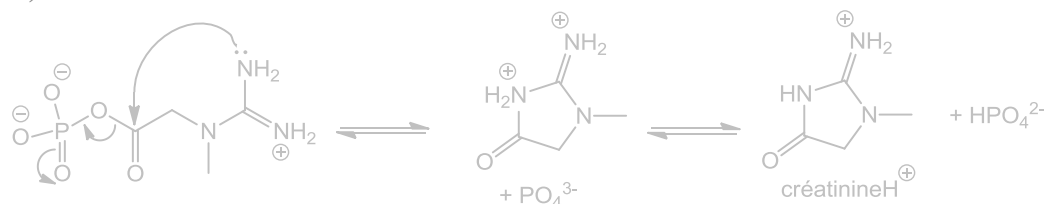
- A) C'est un mécanisme d'addition-élimination sur la fonction carbonyle de l'anhydride mixte.
- B)



C)



D)



- E) Aucune de ces quatre propositions n'est correcte.

La réactivité d'un dérivé d'acide avec un nucléophile est du type addition-élimination. Comme le carbonyle possède un bon groupement partant, l'étape d'addition et d'élimination se suivent rapidement.