

## ÉPREUVE DE CULTURE SCIENTIFIQUE

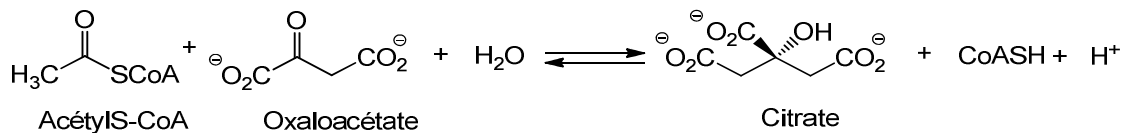
### CHIMIE

**3.1.** Le cycle de Krebs assure la plus grande part des besoins énergétiques de la cellule grâce aux électrons des liaisons C-H et C-C de l'acétylcoenzyme A ( $\text{CH}_3\text{-CO-SCoA}$ ). Ce dernier s'oxyde globalement en dioxyde de carbone par l'intervention des coenzymes, comme le FAD.

**3.1.1** Compléter l'équation rédox du couple ci-dessous et calculer le degré d'oxydation des atomes de carbone de l'acétylcoenzyme A et du dioxyde de carbone.



La première étape du cycle de Krebs, catalysée par la *citrate synthase*, est schématisée ci-dessous :



**3.1.2** Elle peut se décomposer en trois réactions : (a) énylation de l'acétylS-CoA, (b) condensation de l'énol formé sur l'oxaloacétate puis (c) hydrolyse de la fonction thioester. Proposer un mécanisme pour chacune de ces réactions en catalyse acide.

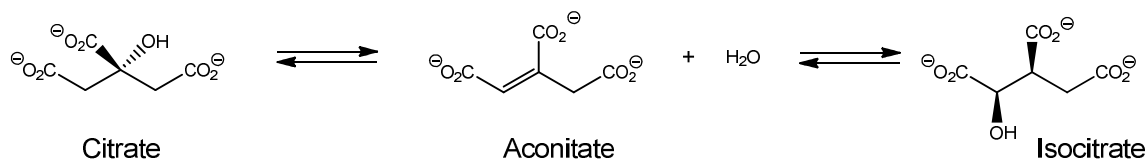
En fait, l'étude de la *citrate synthase* par diffraction des rayons X suggère la participation du carboxylate de l'aspartate 375 et de l'imidazole de l'histidine 274 du site actif de l'enzyme.

**3.1.3** Les résidus impliqués dans la catalyse de cette réaction sont des acides aminés comportant des chaînes latérales ionisables. Les  $\text{pK}_a$  sont 2,1 ; 3,9 et 9,8 pour l'acide aspartique et 1,7 ; 6,0 et 9,1 pour l'histidine. Attribuer ces  $\text{pK}_a$  aux différentes fonctions acido-basiques des acides aminés schématisés ci-dessous.

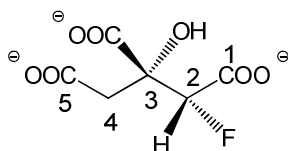


**3.1.4** Sachant qu'au site actif de l'enzyme les chaînes latérales de l'acide aspartique et de l'histidine sont respectivement sous forme  $\text{CO}_2^-$  et  $\text{ImH}_2^+$ , et en considérant que les  $\text{pK}_a$  de ces chaînes latérales ne sont pas modifiés dans la protéine, indiquer dans quelle gamme de pH l'enzyme fonctionne de façon optimale. Justifier.

L'*aconitase* isomérise ensuite le citrate en isocitrate par l'intermédiaire de l'aconitate :



L'un des isomères de configuration du 2-fluorocitrate, dont la formule est représentée ci-dessous, est un inhibiteur de l'enzyme aconitase.

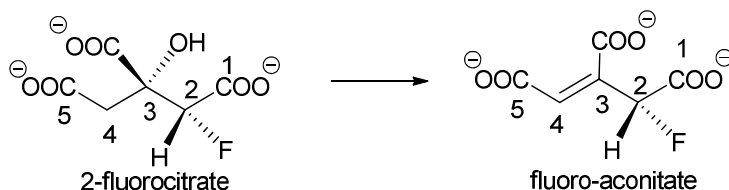


**3.1.5** Quel est le nombre de stéréoisomères de configuration du 2-fluorocitrate? Justifier.

**3.1.6** Cette molécule présente trois fonctions carboxylate. De ces 3 fonctions, quelle est la moins basique ? Justifier.

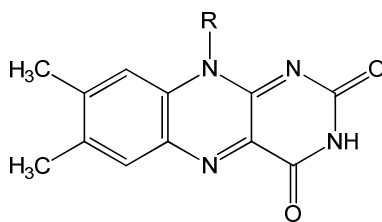
**3.1.7** Indiquer, en la justifiant, la configuration absolue des atomes de carbone asymétriques du 2-fluorocitrate.

Le 2-fluorocitrate subit une suite de réactions dans le site actif de l'enzyme, produisant *in fine* un inhibiteur compétitif de l'*aconitase*. La première réaction est une déshydratation qui conduit au fluoro-aconitate.



**3.1.8** Quelle est la configuration de la double liaison du fluoro-aconitate représenté ci-dessus ? Justifier.

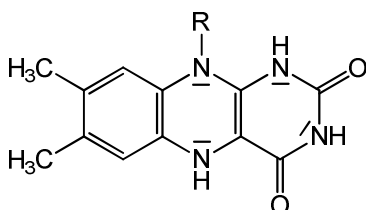
**3.2** Un des cofacteurs importants dans le cycle de Krebs est un cofacteur à flavine (FAD), dont la structure est montrée ci-dessous :



**3.2.1** Proposer un état d'hybridation pour les quatre atomes d'azote du FAD et préciser la nature de l'orbitale contenant le doublet d'électrons non liant.

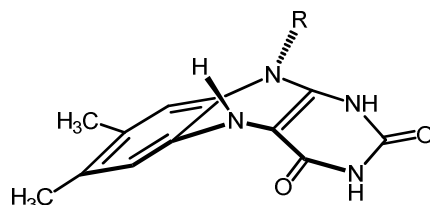
**3.2.2** Le FAD est un composé aromatique. Justifier précisément cette propriété en indiquant, entre autres, le nombre d'électrons impliqués dans cette aromaticité.

Le FAD peut être réduit en FADH<sub>2</sub> dont une structure de Lewis est représentée ci-dessous.

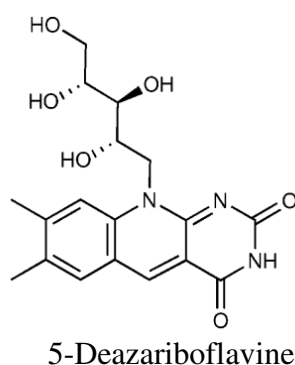


**3.2.3** En supposant que les trois cycles accolés du FADH<sub>2</sub> sont coplanaires, le système tricyclique est-il aromatique ? Justifier.

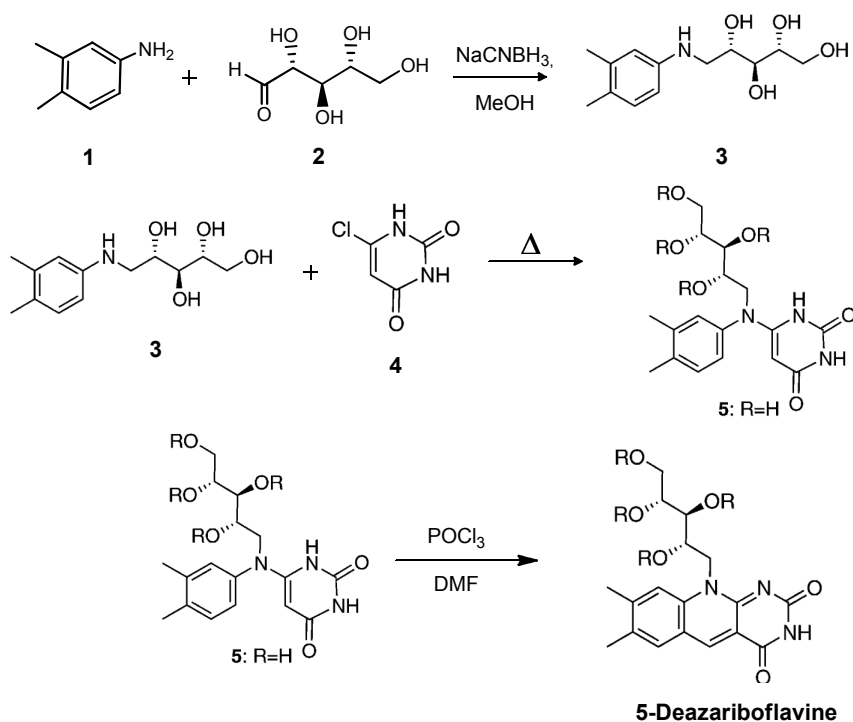
**3.2.4** En réalité, les trois cycles du FADH<sub>2</sub> ne sont pas coplanaires. En déduire alors un état d'hybridation des quatre atomes d'azote et la nature de l'orbitale contenant le doublet d'électrons non liant.



**3.3** Les cofacteurs à flavine participent à la catalyse *via* un grand nombre de mécanismes. La synthèse d'analogues de cette molécule est importante dans l'étude de ces mécanismes. La 5-Deazariboflavine a été synthétisée dans ce but :



Le schéma général de la synthèse de la 5-Deazariboflavine est montré ci-dessous :

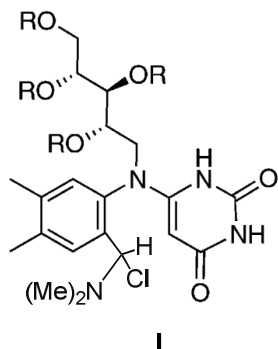


**3.3.1** Ecrire le mécanisme de la transformation de **1** et **2** en **3**. Quel est le rôle de NaCNBH<sub>3</sub> dans cette réaction ? Expliquer.

**3.3.2** Identifier sur la 6-chlorouracile **4** l'atome de carbone le plus électrophile. Justifier.

**3.3.3** Ecrire un mécanisme pour le couplage entre **3** et **4** pour former **5**.

Dans la dernière étape, **5** est transformé en 5-Deazariboflavine. Un intermédiaire **I** formé lors de la réaction est montré ci-dessous :



Le réactif **I'** responsable de la formation de l'intermédiaire **I** par réaction avec **5** est formé *in situ* à partir de la DMF ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCHO) et POCl<sub>3</sub>.

**3.3.4** Ecrire la réaction entre P(=O)Cl<sub>3</sub> et la DMF conduisant à la formation du réactif **I'**.

**3.3.5** Ecrire la réaction qui se produit entre **I'** et **5** pour former l'intermédiaire **I**.

**3.3.6** Proposer un mécanisme pour la dernière étape conduisant à la formation de 5-Deazariboflavine.