

**EXAMEN DE CULTURE SCIENTIFIQUE**  
**MINEURE CHIMIE**

**Adénosine triphosphate**

**I. Question préliminaires**

1. Le numéro atomique du phosphore P est  $Z=15$  et son isotope naturel le plus abondant est  $^{31}\text{P}$ . Quelle est la composition en électrons, protons et neutrons du  $^{31}\text{P}$ ?
2. Quelle est la configuration électronique de P dans son état fondamental ?

L'acide orthophosphorique  $\text{H}_3\text{PO}_4$  a le phosphore P comme atome central, lié à trois groupes OH et à un oxygène O.

3. Dessiner la structure de Lewis de  $\text{H}_3\text{PO}_4$ .
4. Le phosphore P satisfait-il la règle de l'octet ? Expliquer  
Quel est le nombre d'oxydation du phosphore P dans  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ?

Les trois  $\text{pK}_a$  de l'acide orthophosphorique sont  $\text{pK}_{a1} = 2.2$ ,  $\text{pK}_{a2} = 7.2$  et  $\text{pK}_{a3} = 12.3$ .

5. Ecrire les trois équilibres de déprotonation correspondant aux acidités successives de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  et exprimer leur constante d'équilibre.
6. Quelle est la forme la plus abondante à pH neutre  $\text{pH}=7$ . Calculer le rapport des concentrations des autres espèces de  $\text{H}_3\text{PO}_4$ .
7. La faible valeur de  $\text{pK}_a$  pour la première acidité de l'acide orthophosphorique est attribuée à la stabilité de l'anion  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . Expliquer cette stabilité en utilisant la structure de Lewis de cet anion.

L'acide orthophosphorique est utilisé comme additif alimentaire, dans les sodas en particulier. La concentration limite pour la sécurité alimentaire est de  $0.6 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ . Un dosage d'un volume  $V = 25 \text{ mL}$  de soda, duquel le  $\text{CO}_2$  a préalablement été extrait, est réalisé. Pour cela, une solution aqueuse de NaOH à la concentration  $C_B=2.0\times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  est utilisée. Seuls deux points d'équivalence E1 et E2 sont observés aux volumes  $V_1 = 5.5 \text{ mL}$  et  $V_2 = 14 \text{ mL}$  respectivement.

8. Pourquoi un troisième point d'équivalence n'est-il pas observé ?
9. Quelle valeur attendrait-on pour le rapport entre  $V_1$  et  $V_2$ ? Pouvez-vous justifier pourquoi cette valeur n'est-elle pas trouvée ?
10. Comment utiliseriez-vous alors les deux équivalences trouvées pour le dosage ?
11. Calculer la concentration  $C_A$  de l'acide orthophosphorique initialement présent dans le soda. Comparer cette concentration à la valeur limite.

**II. Hydrolyse de l'adénosine triphosphate**

L'adénosine triphosphate, noté ATP et sous la forme  $\text{ATP}^{4-}$  au pH considéré, est considéré comme la réserve d'énergie dans les systèmes vivants. La structure de l'ATP est donnée Fig. 1.

12. Combien de carbones asymétriques y a-t-il dans l'ATP<sup>4-</sup>?

13. Quelle est la configuration absolue du carbone anomérique dans l'ATP ?

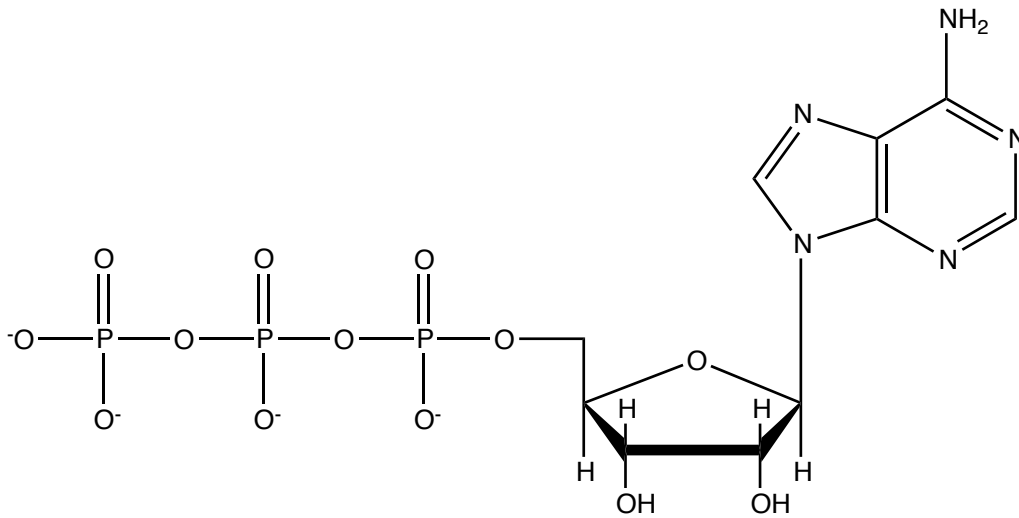


Fig. 1: Structure de l'ATP<sup>4-</sup>

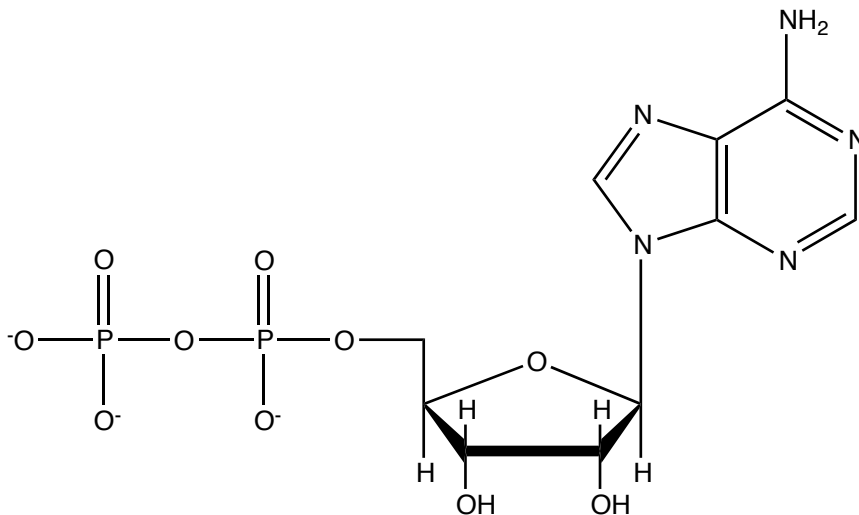
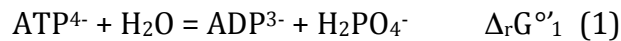


Fig. 2: Structure de l'ADP<sup>3-</sup>

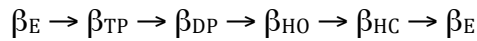
Chez les organismes vivants, l'ATP est hydrolysé en ADP, sous la forme ADP<sup>3-</sup> au considéré, selon la réaction :



14. Proposer un mécanisme pour l'hydrolyse de l'ATP<sup>4-</sup> en ADP<sup>3-</sup>.

L'hydrolyse de l'ATP en ADP est favorable thermodynamiquement mais défavorable cinétiquement et, chez de nombreux organismes, est catalysée par une enzyme transmembranaire se comportant comme un moteur moléculaire. Nous considérons ici l'enzyme F1-ATPase constituée par un assemblage alternatif de 3 sous-unités  $\alpha$  et de 3 sous-unités  $\beta$  arrangés en hexagone et d'une sous-unité  $\gamma$  passant par le centre de cet hexagone. La sous-unité  $\gamma$  peut tourner et sa rotation induit des changements

conformationnels des 3 sous-unités  $\beta$ . Les différentes conformations des sites de liaison de l'ATP/ADP des 3 sous-unités  $\beta$  qui ont été identifiées sont les suivantes :  $\beta_E$ , pour laquelle le site de liaison est totalement ouvert ;  $\beta_{HO}$ , pour laquelle le site de liaison est semi-ouvert ;  $\beta_{HC}$ , pour laquelle le site de liaison est semi-fermé, et 2 conformations de liaisons  $\beta_{TP}$  et  $\beta_{DP}$ . A la rotation de la sous-unité  $\gamma$ , une des 3 sous-unités  $\beta$  subit le cycle suivant :



Ceci est résumé Fig. 3.

L'enthalpie libre standard  $\Delta_r G^{\circ}_1$  de la réaction (1) a été déterminée par W. Yang et al. [Yang, W., Gao, Y. Q., Cui, Q., Ma, J. & Karplus, M. PNAS 100, 874–879 (2003)] en solution aqueuse et dans le site de liaison de la sous-unité  $\beta$  dans ses différentes conformations. Les valeurs sont données Table 1.

Site	$\Delta_r G^{\circ}_1$ (kJ/mol)
Solution aqueuse (en présence of $Mg^{2+}$ )	-29
$\beta_{TP}$	6.2
$\beta_{DP}$	-37.7
$\beta_{HC}$	-53.1

Table 1: enthalpie libre standard de la réaction (1) dans divers environnements

15. D'après la Table 1, identifier les conformations des sous-unités  $\beta$  qui sont favorables à la fixation de l'ATP et celles qui sont favorables à la fixation de l'ADP.
16. Résumer et rationaliser le couplage existant entre l'hydrolyse de l'ATP et la rotation de la sous-unité  $\gamma$ .

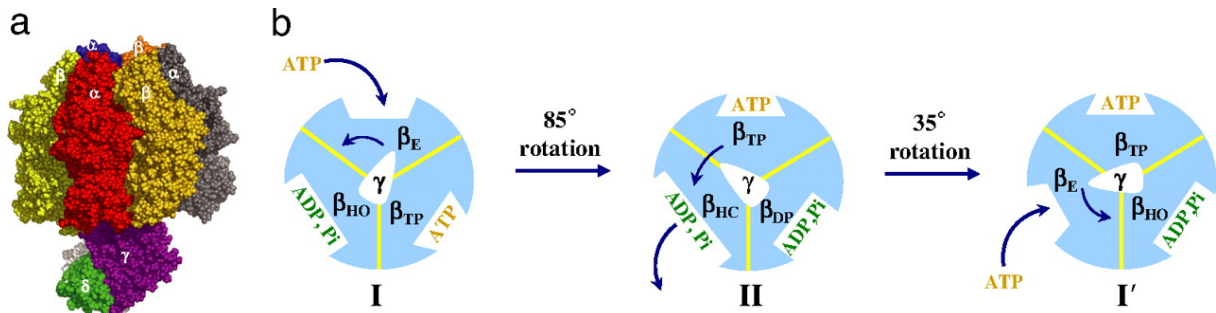


Fig. 3 : Cycle d'hydrolyse par la F1-ATPase. (a) Représentation moléculaire de la F1-ATPase mitochondriale ( $\alpha_3\beta_3\gamma\delta\epsilon$ ). (b) Cycle proposé du mécanisme tri-site d'hydrolyse de l'ATP. Le cycle démarre depuis un site d'ATP vacant, avec une sous-unité  $\beta$  totalement ouverte ( $\beta_E$ ), la seconde sous-unité  $\beta$  semi-ouverte ( $\beta_{HO}$ ), et la troisième sous-unité  $\beta$  fermée ( $\beta_{TP}$ );  $\beta_{TP}$  contient l'ATP lié dans le cycle précédent. La rotation calculée de  $85^\circ$  est causée par la liaison de l'ATP dans le site  $\beta_E$  et une ouverture coopérative de la sous-unité  $\beta_{HO}$  pour adopter la conformation semi-fermée (HC) en préparation à la libération du produit. La rotation qui suit, calculée à  $35^\circ$  est reliée à la libération du produit d'hydrolyse de la sous-unité  $\beta_{HC}$  et à l'expansion concomitante du site de fixation  $\beta_{DP}$  pour former  $\beta_{HO}$ . [From Jingzhi Pu, and Martin Karplus PNAS 2008;105:1192-1197]

17. La Figure 4 montre l'arrangement à l'échelle atomique de l'ATP ou de ADP + H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> dans la sous-unité β<sub>TP</sub>. Un cation Mg<sup>2+</sup> est localisé à proximité des groupements phosphodiesters de l'ATP. Suggérer un rôle possible à ce cation.
18. Quelles autres interactions peuvent stabiliser les ligands, ATP ou ADP, dans les sites de fixation ?

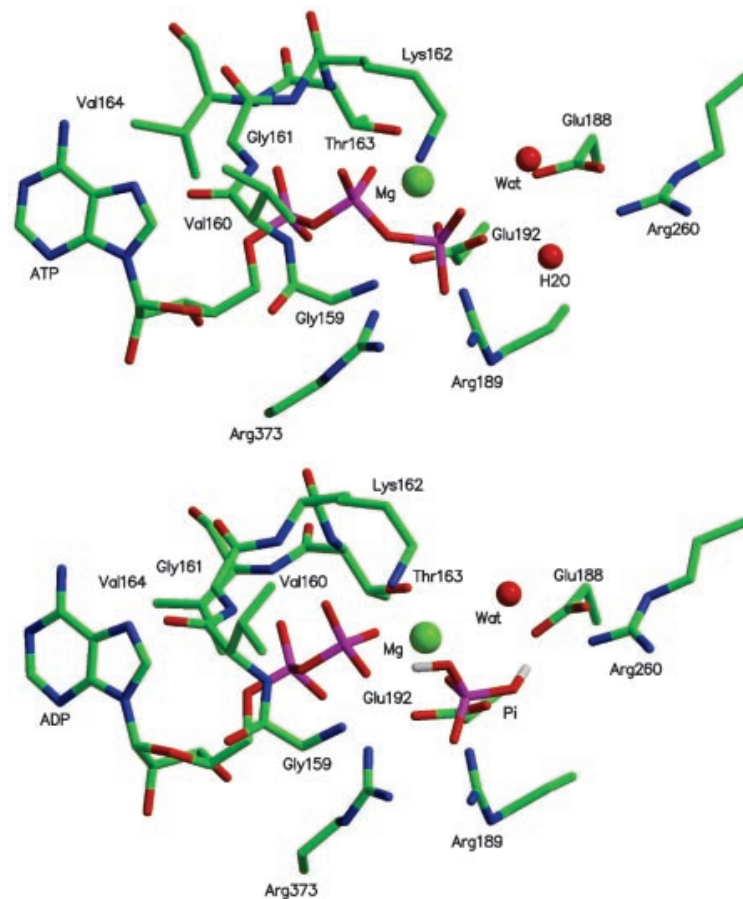
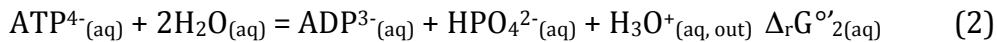


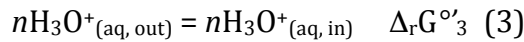
Fig 4: Représentation atomistique du site β<sub>TP</sub> [From Yang, W., Gao, Y. Q., Cui, Q., Ma, J. & Karplus, M. PNAS 100, 874–879 (2003)]

La rotation de la sous-unité γ est couplée à une autre unité du complexe ATPase transmembranaire qui génère un flux de protons à travers la membrane, créant ainsi un gradient de pH à travers la surface. Une grandeur importante est donc le nombre de protons transférés à travers la membrane par molécule d'ATP hydrolysée par le complexe F<sub>1</sub>-ATPase. Afin de déterminer cette grandeur, Peter Gräber et ses collaborateurs [P. Turina, D. Samoray and P. Gräber EMBO 22, pp. 418-426, 2003] ont reconstitué des complexes ATPase dans des liposomes séparant une région interne d'un environnement extérieur, entre lesquels ils peuvent contrôler la différence de pH, voir Fig. 5.

Etant donné le haut pH du compartiment extérieur, la réaction d'hydrolyse considérée ici est :



où  $\text{H}_3\text{O}^{+}_{(\text{aq, out})}$  désigne un cation  $\text{H}_3\text{O}^{+}_{(\text{aq})}$  dans l'environnement extérieur. La réaction (2) est couplée au transfert de  $n$  protons de l'extérieur vers l'intérieur :



L'enthalpie libre standard pour la réaction de transfert de proton (3) est donnée par :

$$\Delta_r G'^{\circ}_3 = nF\Delta\varphi \quad (4)$$

où  $F$  est la constante de Faraday et  $\Delta\varphi$  est la différence de potentiel électrique transmembranaire. Dans l'expérience de Gräber et al.,  $\Delta\varphi$  est maintenu constant égal à  $\Delta\varphi = 15 \text{ mV}$ .

19. Ecrire la réaction globale pour l'hydrolyse de l'ATP couplée au transfert de protons à travers la membrane.
20. Nous noterons  $\Delta_r G'_{\text{global}}$  son enthalpie libre standard de réaction. Déterminer  $\Delta_r G'_{\text{global}}$  en fonction de  $\Delta_r G'_{2(\text{aq})}$  et de  $\Delta\varphi$ .

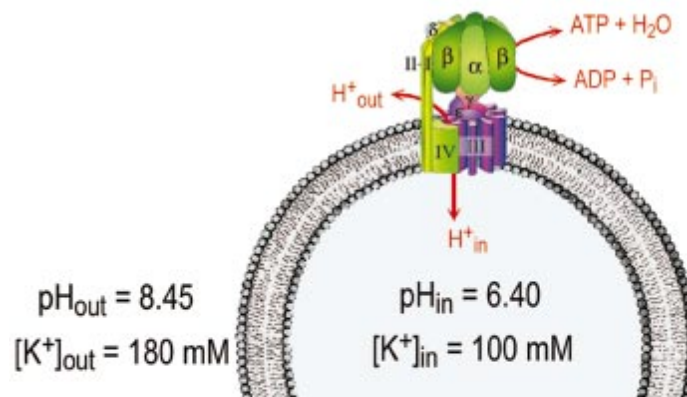


Fig 5: un complexe ATPase incorporé dans une membrane de liposome séparant une région interne d'un environnement extérieur. [from P. Turina, D. Samoray and P. Gräber EMBO 22, pp. 418-426, 2003]

21. On appelle  $Q$  le quotient de réaction de l'hydrolyse de l'ATP :

$$Q = \frac{[\text{ADP}^{3-}][\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{ATP}^{4-}]c^0} \quad (5)$$

où  $c^0$  est la concentration standard. Montrer que ce rapport  $Q_{\text{eq}}$  à l'équilibre satisfait la relation :

$$RT \ln Q_{\text{eq}} = -\Delta_r G'_{\text{global}} + nRT \ln 10 \text{pH}_{\text{in}} - (n-1)RT \ln 10 \text{pH}_{\text{out}} \quad (6)$$

Le pH extérieur est maintenu à  $\text{pH}_{\text{out}} = 8.45$  et le système est préparé à une valeur donnée de  $Q$ . Le système est à la température  $T = 298 \text{ K}$  et la solution contient du  $\text{MgCl}_2$ . Pour différentes valeurs de  $\text{pH}_{\text{in}}$  choisies, l'évolution de la concentration en ATP est

suivie avec le temps par un test luciférine/luciférase. La valeur de  $\text{pH}_{\text{in}}(\text{eq})$  pour laquelle la valeur initiale de  $Q$  correspond à l'équilibre,  $Q = Q_{\text{eq}}$  (pas d'évolution de la concentration en ATP), est alors rapportée et ces valeurs de  $\text{pH}_{\text{in}}(\text{eq})$  pour différentes valeurs de  $Q$  sont résumées Table 2.

$\ln Q$	$\text{pH}_{\text{in}}(\text{eq})$
0.217	7.07
-1.54	6.91
-3.36	6.68
-5.44	6.46

Table 2: valeurs du pH interne pour lesquelles l'équilibre est trouvé pour différentes valeurs initiales du quotient de réaction  $Q$

22. Pourquoi est-il important de maintenir fixe le pH dans l'environnement extérieur et de ne faire varier que le pH interne ?
23. Déterminer  $n$ , le nombre de protons transférés par molécule d'ATP hydrolysée, à partir des résultats donnés Table 2.
24. Déterminer, à partir de ces résultats, l'enthalpie libre standard de réaction  $\Delta_r G^{\circ}_{2(\text{aq})}$  pour la réaction (2). Est-ce compatible avec l'enthalpie libre standard de réaction  $\Delta_r G^{\circ}_{1(\text{aq})}$  pour la réaction (1) donnée en Table 1 ?

### **Constantes numériques**

Constante de Faraday:  $F = 96500 \text{ C/mol}$

Constante des gaz parfaits:  $R = 8.314 \text{ J/K}$

$\ln 10 = 2.303$

# CLASSIFICATION PERIODIQUE DES ELEMENTS

-----METAUX DE TRANSITION-----																	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
H 1.0078	He 4.0026																
3	4	11	12	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Li 6.941	Be 9.0122	Na 22.990	Mg 24.305	K 39.098	Ca 40.078	Sc 44.956	Ti 47.88	V 50.942	Cr 51.996	Mn 54.938	Fe 55.847	Co 58.933	Ni 58.69	Cu 63.546	Zn 65.39	Ga 69.723	Ge 72.61
11	12	19	20	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Na 22.990	Mg 24.305	K 39.098	Ca 40.078	Rb 85.468	Sr 87.62	Y 88.906	Zr 91.224	Nb 92.906	Mo 95.94	Tc [98]	Ru 101.07	Rh 102.91	Pd 106.42	Ag 107.87	Cd 112.41	In 114.82	Sn 118.71
37	38	55	56	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98
Na 22.990	Mg 24.305	K 39.098	Ca 40.078	Rb 85.468	Sr 87.62	*La 138.91	Ba 137.33	*Ce 140.91	*Pr 140.91	*Nd 144.24	*Pm [145]	*Sm 150.36	*Eu 151.97	*Gd 157.25	*Tb 158.93	*Dy 162.50	*Ho 164.93
87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104
Fr [223]	Ra [226]	*Ac [227]	Unq [261]	Unp [262]	Unh [263]	Unq [264]	Unp [265]	Unh [266]	Unq [267]	Unp [268]	Unh [269]	Unq [270]	Unp [271]	Unh [272]	Unq [273]	Unp [274]	Unh [275]

* LANTHANIDES																	
58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71				
Ce 140.12	Pr 140.91	Nd 144.24	Pm [145]	Sm 150.36	Eu 151.97	Gd 157.25	Tb 158.93	Dy 162.50	Ho 164.93	Er 167.26	Tm 168.93	Yb 173.04	Lu 174.97				
** ACTINIDES																	
88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	
Th 232.04	Pa 231.04	U 238.03	Np 237.05	Pu [241]	Am [243]	Cm [247]	Bk [247]	Cf [251]	Es [252]	Fm [257]	Md [259]	No [259]	Lr [262]				

(masses atomiques basées sur <sup>12</sup>C = 12)