

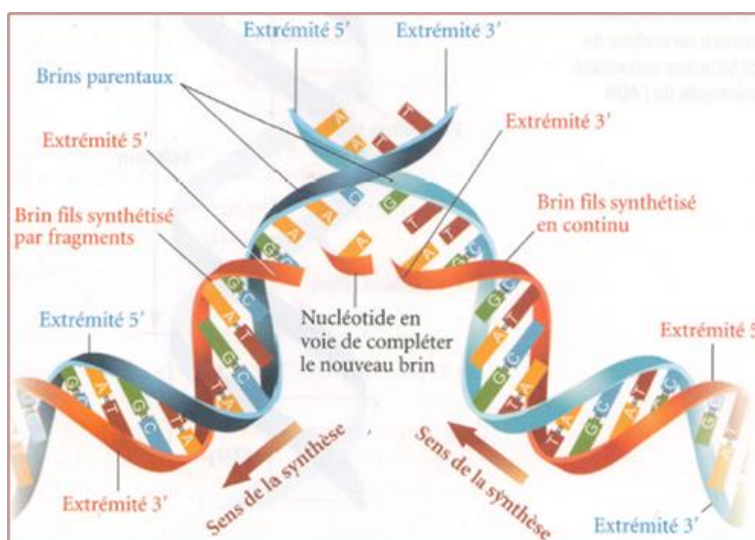
CHIMIE BIO-ORGANIQUE

Cours & exercices

À l'usage des étudiants de Chimie Organique 3^e année

- ✚ Le cours : l'essentiel à retenir
- ✚ Exemples de connaissances
- ✚ Exercices d'entraînement

Dr. BAYOU Samir



AVANT-PROPOS

Le présent polycopié de cours chimie bio-organique que je présente, s'adresse non seulement aux étudiants de troisièmes années, spécialité chimie organique dans le domaine de la structure de la matière, mais également à tous qui doivent connaître les bases modernes de cette science. Ce cours s'inscrit parfaitement dans les programmes de premier cycle en chimie organique.

L'objectifs de cours s'initier à la chimie organique des composés biologiques d'importance : les acides aminés, les protides, les acides nucléiques, les glucides et les acides gras.

Le plan adopté permettra d'aborder progressivement la stéréochimie organique. Dans le chapitre I on rappellera les noms et les structures des 20 acides α -aminés constituant les protéines naturelles. En suite nous discuterons leurs propriétés acido-basiques et leurs méthodes de préparation. La réactivité des acides aminés a été inclus.

La représentation et la nomenclature des peptides et des protéines seront étudié dans le chapitre II qui comportera aussi la détermination de la séquence des acides aminés de la chaîne polypeptidique et la synthèse classique et automatisée des peptides.

Le chapitre III s'attardera dans un premier temps à la structure et aux caractéristiques des acides nucléiques et leurs constituants, puis il donnera un aperçu du processus de transmission de l'information génétique d'une génération à l'autre.

Le chapitre IV traitera des structures et les réactions chimiques apparentées aux glucides.

Enfin, les acides gras seront traités dans le chapitre V, nous essayerons de montrer les structures et la nomenclature des acides gras saturés et insaturés ainsi la biosynthèse et l'oxydation des ces acides. La préparation de quelques acide tel que : les leucotriènes, les prostaglandines et les tromboxanes seront décrit à la fin de ce chapitre.

Sommaire

Chapitre I : Les Acides Amines

I.1 Présentation des acides α -aminés.....	1
I.1.1 Définition.....	1
I.1.2 Nomenclature.....	1
I.1.3 Stéréochimie.....	1
I.1.4 Acides α -aminés naturels.....	2
I.2 Propriétés acido-basiques des acides α -aminés.....	4
I.3 Préparation des acides aminés.....	7
I.3.1 Amination réductrice d'un α -cétoacide.....	7
I.3.2 Substitution nucléophile sur un acide carboxylique α -halogéné.....	7
I.3.3 Synthèse de Gabriel sur le dérivé bromé d'un ester malonique.....	8
I.3.4 Synthèse de Strecker.....	8
I.4 Résolution des acides aminés.....	9
I.5 Réactivité des acides amines.....	10
I.5.1 Formation d'amides.....	10
I.5.2 Formation d'esters.....	10
I.5.3 Réaction avec la ninhydrine.....	11
I.5.4 D'autre réaction des acides aminés.....	11

Chapitre II : Les peptides et les protéines

II.1 Les peptides.....	18
II.1.1 Représentation.....	18
II.1.2 Les liaisons disulfures.....	19
II.1.3 Les liaisons hydrogènes.....	19
II.1.4 Détermination de la structure primaire.....	20
II.1.4.1 Détermination de la composition en acides amines.....	20
II.1.4.2. Détermination de la séquence.....	22

II.1.5 Préparation des peptides.....	27
II.1.5.1 La protection-déprotection des fonctions.....	27
II.1.5.2 Synthèse d'un dipeptide en phase homogène.....	28
II.1.5.3 Synthèse en phase hétérogène : <i>méthode de Merrifield</i>	29
II.2 Les protéines.....	29
II.2.1 Caractérisation de la liaison amide.....	30
II.2.2 Structure en hélice ou en feuillet.....	30

Chapitre III : Les acides nucléiques

III.1 Constituants des acides nucléiques.....	38
III.2 Bases azotées (ou bases hétérocyclique)	38
III.2.1 Structure des bases azotées	38
III.2.2 Propriétés physiques des bases azotées.....	39
III.2.3 Réactions des bases azotées.....	39
III.2.3.1 Protonation.....	39
III.2.3.2 Alkylation (particulièrement la méthylation).....	40
III.2.3.3 Désamination.....	40
III.3 Structures des sucres (monosaccharide)	41
III.4 Les nucléosides.....	41
III.5 Les nucléotides.....	42
III.6 Acides nucléiques : ADN et l'ARN.....	45
III.6.1 Acide désoxyribonucléique (ADN).....	45
III.6.1.1 Structure primaire de l'ADN.....	45
III.6.1.2 Structure secondaire de l'ADN : la double hélice.....	46
III.6.1.3 La réplication de l'ADN.....	47
III.6.2 Acide ribonucléique (ARN)	48
III.6.2.1 Structure de l'ARN.....	48
III.6.2.2 Transcription : biosynthèse de l'ARN.....	48
III.7 Code génétique et biosynthèse des protéines.....	50

Chapitre IV : Les glucides

IV.1 Définition.....	56
IV.2 Classification.....	56
IV.3 Structure des oses.....	57
IV.3.1 Forme ouverte des sucres et projection de Fischer.....	57
IV.3.2 Forme cyclique des sucres (hémiacétalique)	61
IV.3.2.1 Représentation de Haworth.....	61
IV.3.2.2 Représentations de Tollens.....	64
IV.3.2.3 Projection de Mills.....	64
IV.3.2.4 Représentation de Reeves.....	65
IV.4 Mutarotation des sucres.....	67
IV.5 Réaction des sucres.....	67
IV.5.1 Réaction d'oxydation.....	67
IV.5.2 Réduction de réduction.....	68
IV.5.3 Action des amines et de l'hydroxylamine.....	70
IV.5.4 Action de l'acide périodique.....	71
IV.5.5 Synthèse de Kiliani-Fischer.....	71
IV.5.6 Dégradation de Wöhl ou de Ruff.....	72
IV.5.7 Formation des glucosides.....	73
IV.5.8 Formation d'éthers.....	74
IV.5.9 Estérification des alcools.....	74
IV.5.10 Formation d'acétals et cétals.....	75
IV.5.11 Fermentation des sucres.....	76
IV.6 Oligosaccharides et polysaccharides.....	76
IV.6.1 Les Oligosaccharides (ou oligoholosides)	76
IV.6.2 Les polysaccharides (ou polyholosides)	77

Chapitre V : Les acides gras

V.1 Définition.....	86
V.1.1 Acides gras saturés.....	86
V.1.2 Acides gras insaturés.....	86

V.2 Biosynthèse des acides gras.....	89
V.3 β -oxydation des acides gras.....	91
V.4 Oxydation des acides gras insaturés.....	94
V.5 Biosynthèse des leucotriènes, des prostaglandines et des tromboxanes.	95
V.5.1 Présentation.....	95
V.5.2 Biosynthèse des prostaglandines et des tromboxanes.....	96
V.5.3 Biosynthèse des leucotriènes.....	97
Références bibliographiques	101

Chapitre I : LES ACIDES AMINES

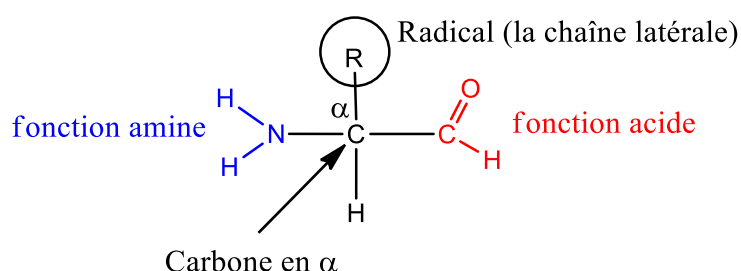
I.1 Présentation des acides α -aminés

I.1.1 Définition

Les acides aminés, sont des composés comportant au moins deux fonctions à la fois une fonction acide carboxylique $-COOH$ et une fonction amine $-NH_2$. Ce sont les éléments constitutifs des peptides et des protéines.

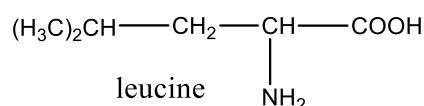
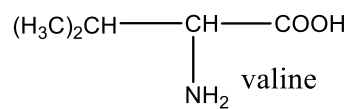
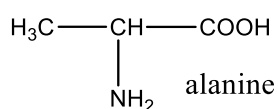
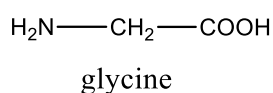
Lorsque la fonction acide carboxylique et la fonction amine sont portées par le même atome de carbone, on parle d'acide α -aminé ou α -aminoacides.

La formule générale d'un acide α -aminé est la suivante :



I.1.2 Nomenclature

Les acides α -aminés portent tous des noms particuliers par exemple :



Les biologistes ont mis en place une nomenclature composée de 3 lettres pour désigner l'acide aminé :

Gly pour Glycine ; Ala pour Alanine ; Val pour Valine ; Leu pour Leucine ;etc.

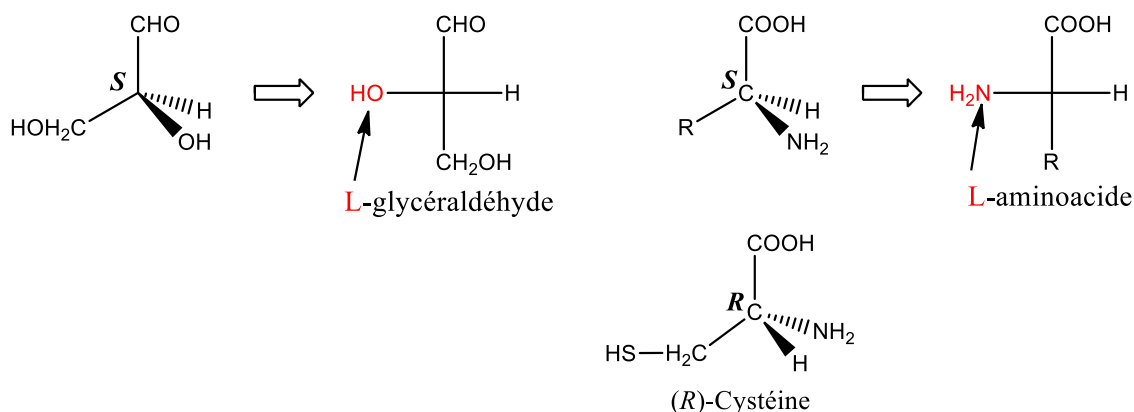
Les chimistes ont simplifié cette nomenclature en désignant l'acide aminé par une lettre :

G pour Glycine ; A pour Alanine ; V pour Valine ; L pour Leucine ;etc.

I.1.3 Stéréochimie

- les acides α -aminés possèdent un carbone asymétrique (C^*) en α de la fonction acide, donc sont optiquement actifs à l'exception de la glycine pour laquelle le substituant latéral est un atome d'hydrogène. Donc chaque AA possède deux configurations R et S.

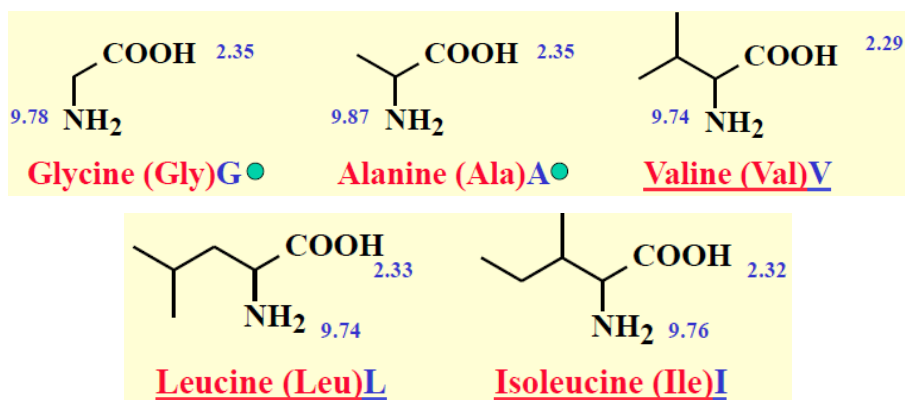
- Les acides α -aminés naturels ont tous la même configuration absolue, et appartiennent à la « **série L** » (par référence au L-glycéraldéhyde) selon la convention de Fischer ou « **S** » selon la notation de Cahn-Ingold-Prelog, à l'exception de la cystéine qui est de configuration « **R** ».



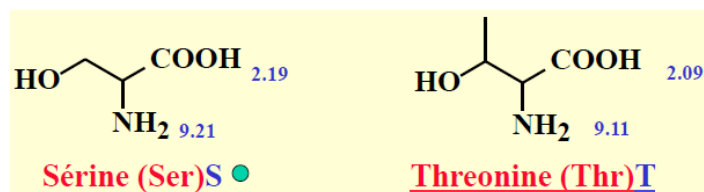
I.1.4 Acides α -aminés naturels

Il existe vingt acides aminés couramment rencontrés dans les protéines. 12 sont synthétisés par l'organisme et 8 sont issus de l'alimentation. Les 8 acides aminés essentiels (soulignés dans les schémas).

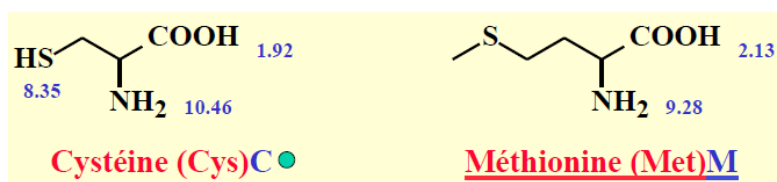
A. Les acides aminés alkylés



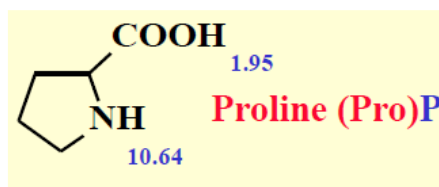
B. Les acides aminés aliphatiques avec alcools



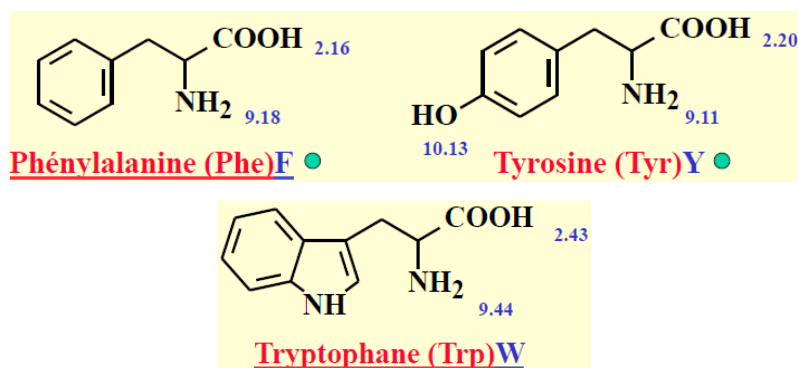
C. Les acides aminés soufrés



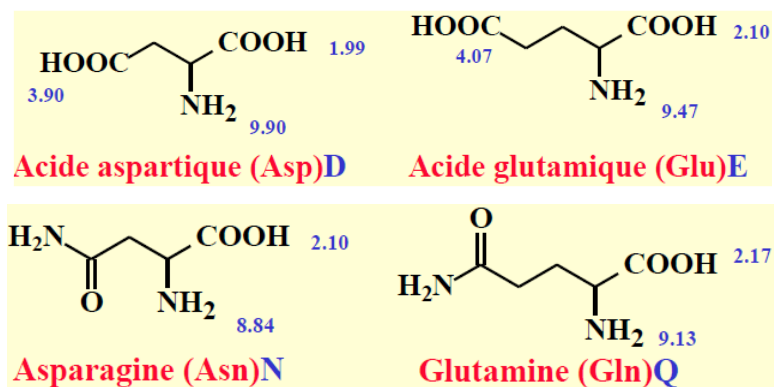
D. Acide aminé hétérocyclique



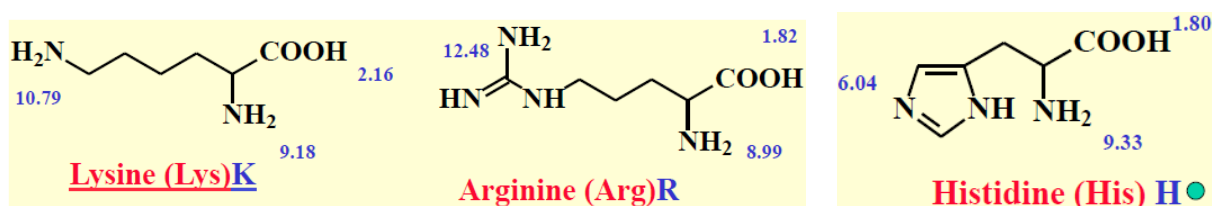
E. Acides aminés aromatiques



F. Aminodiacides



G. Diaminoacides



On peut classer les α -aminoacides suivant le nombre de fonction chimique dans la molécule, comme en a vu précédemment. Ou bien selon la nature de leur chaîne latérale R.

1. Les acides aminés hydrophobes à groupement R apolaire

- Alanine (Ala,A) ; Valine (Val,V) ; Leucine (Leu,L) ; Isoleucine(Ile,I) Méthionine (Met,M) ; Phénylalanine (Phe,F) ; Tryptophane (Trp,W) ; Proline (Pro,P).

2. Les acides aminés hydrophiles à groupement R polaire

- Glycine (Gly,G) ; Sérine (Ser,S) ; Thréonine (Thr,T) ; Cystéine (Cys,C) ; Tyrosine (Tyr,Y) ; Asparagine (Asn,N) ; Glutamine (Gln,Q)

3. Les acides aminés à groupement R chargé négativement à pH neutre (aa Acides)

- Acide aspartique (Asp,D) ; Acide glutamique (Glu,E)

4. Les acides aminés à groupement R chargé positivement à pH neutre (aa Basiques)

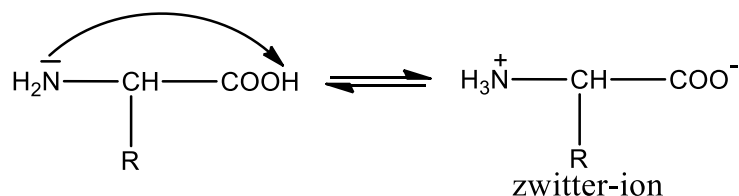
- Lysine (Lys,K) ; Arginine (Arg,R) ; Histidine (His,H)

I.2 Propriétés acido-basiques des acides α -aminés

Un α -aminoacide contient 2 groupements " antagonistes", l'un étant acide (donneur de H^+), l'autre basique (accepteur de H^+). Il peut agir comme des acides et comme des bases.

➤ Milieu neutre :

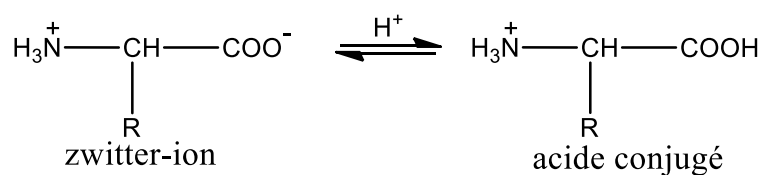
En milieu neutre l'AA existera sous la forme d'un ion dipolaire appelé «Zwitter-ion», résultant d'un transfert de H^+ entre 2 fonctions ($COOH$ et NH_2).



Par définition: le zwitterion est une forme neutre qui possède autant de charges positives que de charges négatives

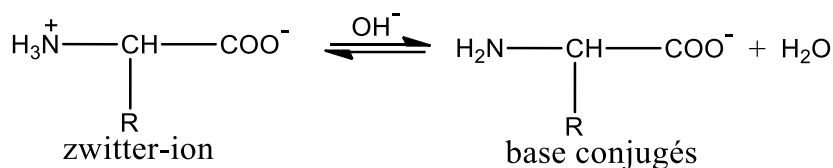
➤ Milieu acide :

En milieu très acide, l'acide α aminé se comporte comme un acide en donnant un "acide conjugué".



➤ **Milieu basique :**

En milieu très basique, l'acide α aminé se comporte comme une base en donnant une "base conjugué".



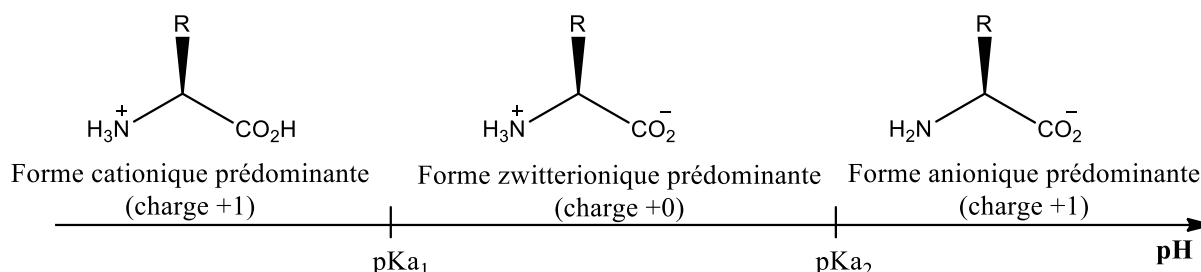
• **Domaines de prédominance**

A chaque couple correspond un pK_A

Soit le couple : acide conjugué/zwitterion de pK_{A1}

Et le couple : zwitterion/ base conjugué de pK_{A2}

On peut définir un domaine de prédominance des différentes espèces :



Il existe, par suite, une valeur spécifique du pH pour laquelle la charge globale de la molécule est nulle. Cette valeur de pH représente le **point isoélectrique (pI ou pH_i)** où la concentration du zwitterion de l'acide aminé est maximale. Cette propriété est utilisée pour la séparation des AA par électrophorèse.

Le point isoélectrique est caractéristique de l'acide α aminé et sa valeur est donnée par :

$$\text{pI} = 1/2 (\text{pK}_{A1} + \text{pK}_{A2})$$

pK_{A1} : représente la fonction ($\alpha\text{-COOH}$), **pK_{A2}** : représente la fonction ($\alpha\text{-NH}_3^+$)

Cette formule est applicable pour les acides aminés qui comportent les groupements **latéraux non ionisables**.

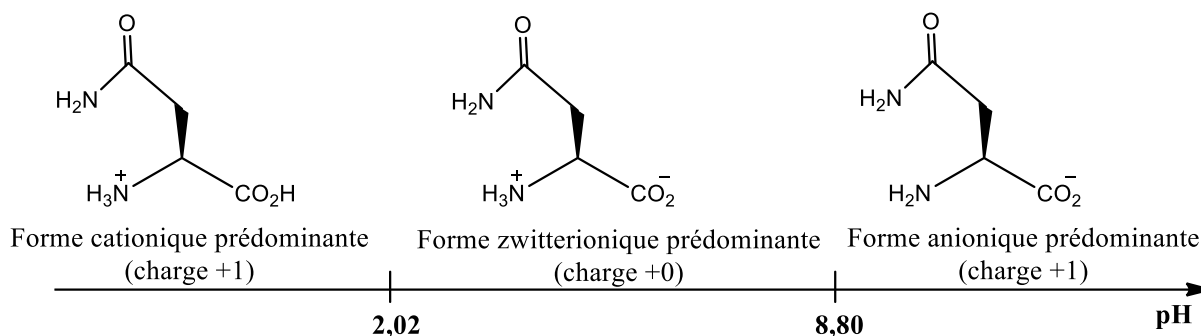
Dans le cas où les groupements **latéraux sont ionisables**. Les acides aminés possédant un groupement -COOH supplémentaire sur la chaîne latérale, la valeur de pI est calculée en utilisant la moyenne des deux valeurs de pK_a les plus petites.

De même, les acides aminés possédant un groupement NH_3^+ supplémentaire sur la chaîne latérale, la valeur de pI est calculée en utilisant la moyenne des deux valeurs de pK_a les plus élevées.

Example I.1

Dessinez les formes possibles de l'asparagine en solution et déterminez les domaines de pH dans lesquels ces formes sont prédominantes.

Solution



La forme cationique (charge +1) est prédominante lorsque le pH est inférieur à 2,02.

La forme zwitterionique est prédominante lorsque le $2,02 < \text{pH} < 8,80$.

La forme anionique est prédominante lorsque le $\text{pH} > 8,80$.

Example I.2

Calculez les valeurs des pH isoélectriques (pI) des acides aminés à partir des valeurs du pK des groupements ionisables à 25°C.

	pKa1 (α -COOH)	pKa2 (α -NH ₃ ⁺)	pK_R (chaîne latérale)
Glycine (Gly)	2,34	9,60	-
Sérine (Ser)	2,21	9,15	-
Acide aspartique (Asp)	2,09	9,82	3,86
Lysine (Lys)	2,18	8,95	10,53

Solution

- La glycine : $pI = (2,34 + 9,60) / 2 = 5,97$;

- La sérine : $pI = (2,21 + 9,15) / 2 = 5,68$

- L'acide aspartique possède un groupement ionisables ($COOH$) supplémentaire sur la chaîne latérale, donc le pI est calculé à partir des pKa les plus petites.

$$pI = (2,09 + 3,86) 1/2 = 2,98$$

- La lysine possède un groupement NH_2 , supplémentaire sur la chaîne latérale, donc le pI est calculé à partir des pKa les plus élevées.

$$pI = 1/2 (8,95 + 10,53) = 9,74.$$

Exercise I.1

Dessinez la forme prépondérante des acides aminés suivants au pH spécifique

- a) glycine, pH = 13,50 b) isoleucine, pH = 1,05 c) proline, pH = 6,30

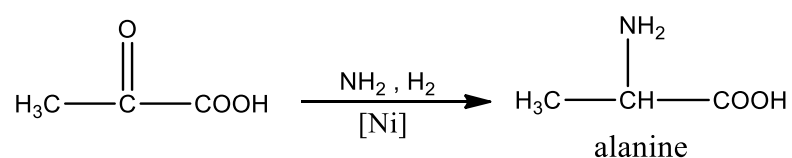
Le tableau suivant indique les constantes d'acidité et les valeurs des points isoélectriques des acides aminés.

Nom	Code		pKa du COOH	pKa du NH ₃	pKa de la chaîne latérale	Poids Moléculaire	pI
Alanine	ALA	A	2,3	9,7	-	89,09	6
Arginine	ARG	R	2,2	9,0	12,5	174,20	11.15
Asparagine	ASN	N	2,0	8,8	-	132,12	5.41
Acide Aspartique	ASP	D	2,1	9,8	3,9	133,10	2.77
Cystéine	CYS	C	1,8	10,8	8,3	121,15	5.03
Glutamine	GLN	Q	2,2	9,1	-	146,15	5.65
Acide Glutamique	GLU	E	2,2	9,7	4,2	147,13	3.22
Glycine	GLY	G	2,3	9,6	-	75,07	5.97
Histidine	HIS	H	1,8	9,2	6,0	155,16	7.47
Isoleucine	ILE	I	2,4	9,7	-	131,17	5.94
Leucine	LEU	L	2,4	9,6	-	131,17	5.98
Lysine	LYS	K	2,2	9,0	10,0	146,19	9.59
Méthionine	MET	M	2,3	9,2	-	149,21	5.74
Phénylalanine	PHE	F	1,8	9,1	-	165,19	5.48
Proline	PRO	P	2,0	10,6	-	115,13	6.30
Sérine	SER	S	2,2	9,2	-	105,09	5.68
Thréonine	THR	T	2,6	10,4	-	119,12	5.64
Tryptophane	TRP	W	2,4	9,4	-	204,23	5.89
Tyrosine	TYR	Y	2,2	9,1	10,1	181,19	5.66
Valine	VAL	V	2,3	9,6	-	117,15	5.96

I.3 Préparation des acides aminés

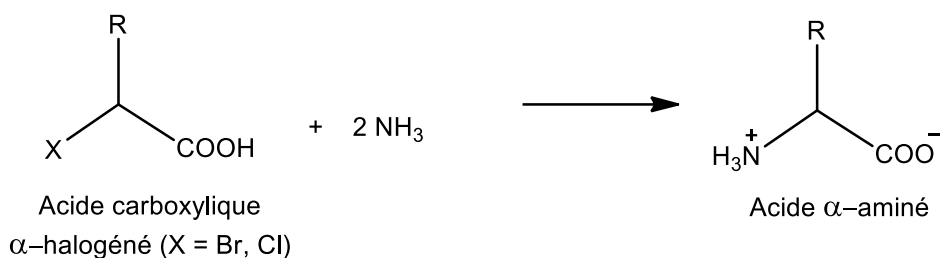
Les méthodes de synthèse des aminoacides basé sur la création des fonctions amine et acide.

I.3.1 Amination réductrice d'un α -cétoacide



I.3.2 Substitution nucléophile sur un acide carboxylique α -halogéné

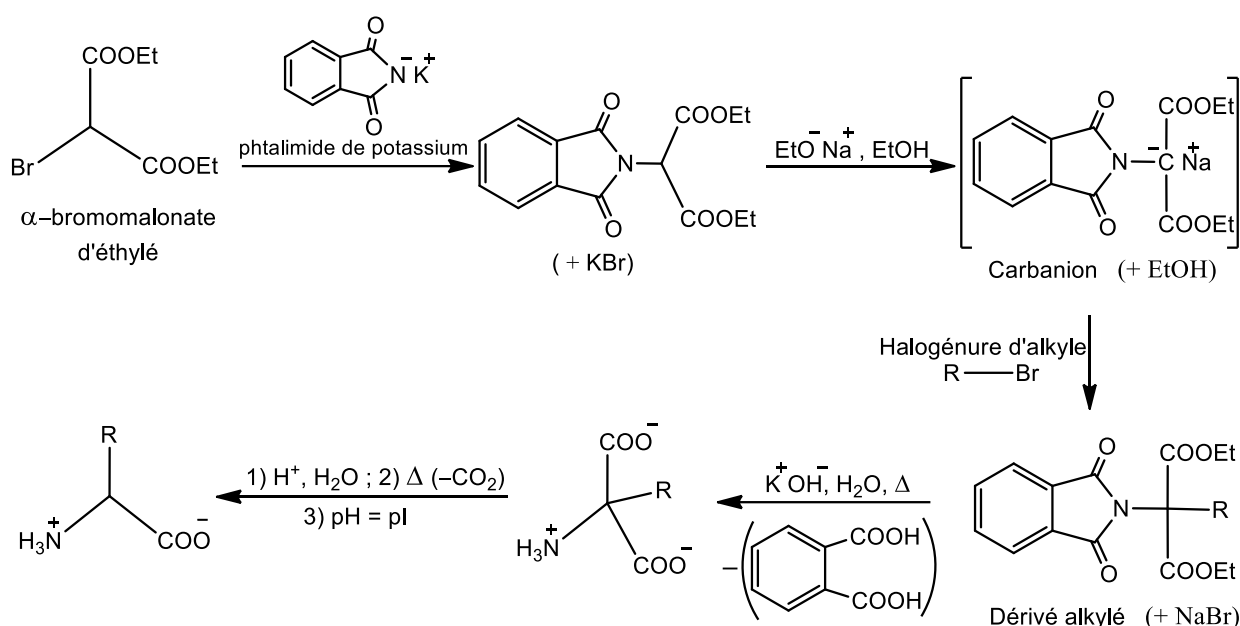
Le traitement d'un dérivé halogéné par un excès d'ammoniac conduit à la formation d'une amine primaire. Par analogue, un acide aminé peut donc être obtenu en faisant réagir un acide carboxylique α -halogéné avec un excès d'ammoniac par substitution nucléophile.



Afin d'éviter que la fonction amine primaire ainsi formée ne réagisse à nouveau avec l'acide halogéné, on peut appliquer la méthode de Gabriel.

I.3.3 Synthèse de Gabriel sur le dérivé bromé d'un ester malonique

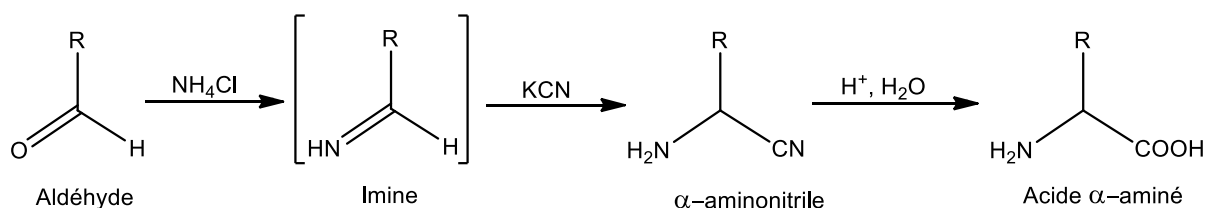
La préparation d'un acide aminé par la méthode de Gabriel est représentée comme suit.



Cette séquence réactionnelle permet de préparer des acides aminés avec diverses chaînes latérales (R) en position α , le groupement R provenant directement de l'halogénure d'alkyle (R—X) utilisé durant l'étape d'alkylation.

I.3.4 Synthèse de Strecker

Elle consiste à faire réagir sur un aldéhyde ou une cétone de chlorure d'ammonium et de l'acide cyanhydrique. Dans un premier stade, il se forme un amino-nitrile, dont l'hydrolyse donne l'acide aminé correspondant.

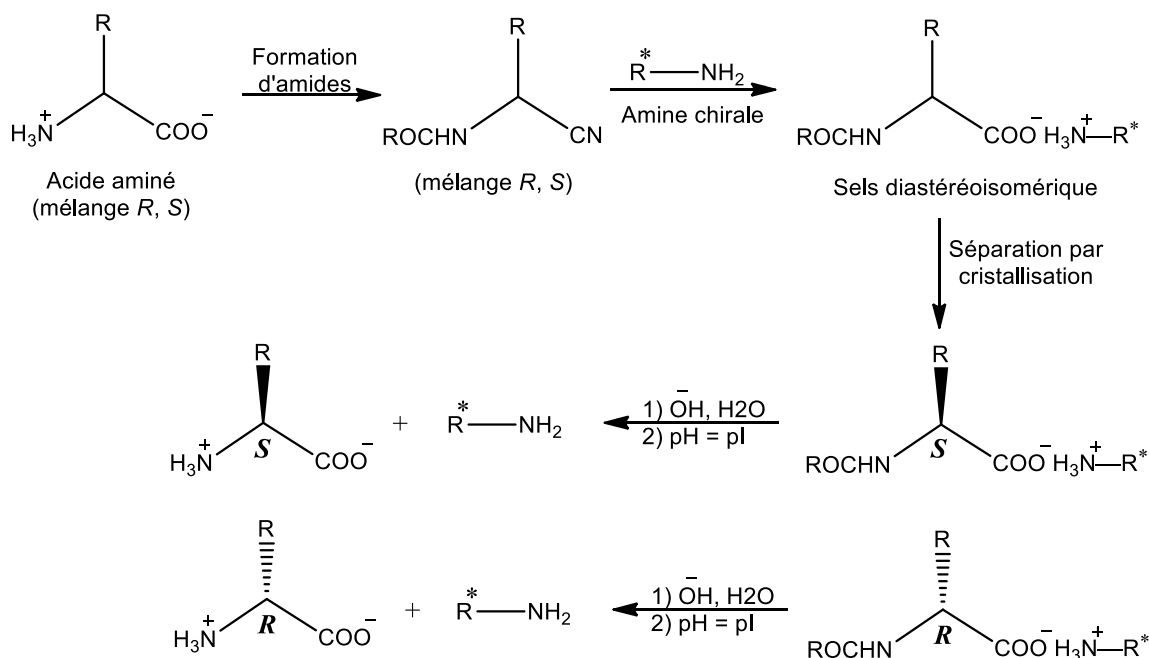


I.4 Résolution des acides aminés

Les méthodes présentées précédemment pour la synthèse des acides aminés ne sont pas énantiosélectives, puisqu'elles produisent les deux énantiomères (R et S) des acides aminés désirés.

Ces énantiomères peuvent toutefois être séparés en utilisant les techniques de résolution. Il faut d'abord protéger l'un des deux groupements —NH_2 ou —COOH . Le groupement amine peut être protégé sous forme d'amide, et lissé réagir l'acide avec une amine chirale (tel que: la (1R,2S)-(-)-éphédrine), créant ainsi une paire de sels diastéréoisomérique pouvant être séparés par recristallisation.

Après la séparation, il suffit d'effectuer une hydrolyse afin d'enlever les groupements protecteurs pour obtenir la configuration des acides aminés désirés.



On peut protéger plutôt le groupement acide sous forme d'ester et de laisser la fonction amine libre réagir avec un acide carboxylique chiral (par ex. L'acide (R,R)-(+)-tartrique).

Exercice I.2

a) Décrivez la préparation de la valine à partir :

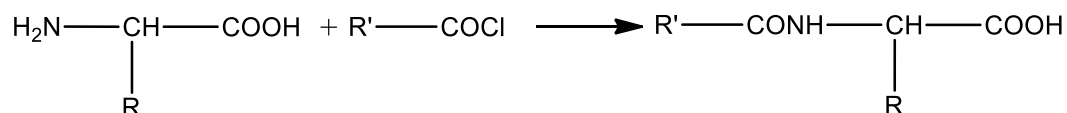
- 1) d'un acide carboxylique α -halogéné ;
- 2) de l' α -bromomalonate d'éthyle (synthèse de Gabriel)
- 3) d'un aldéhyde par la synthèse de Strecker

b) Décrivez une façon permettant d'isoler uniquement l'isomère S.

I.5 Réactivité des acides amines (AA)

I.5.1 Formation d'amides

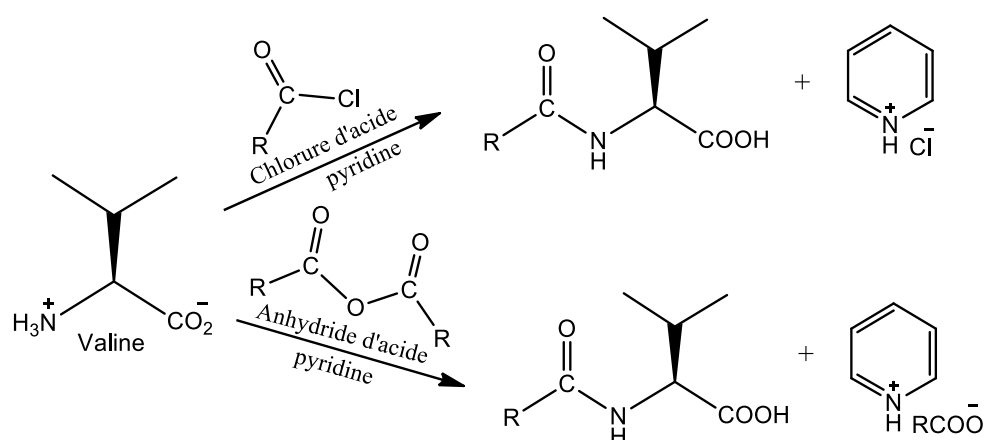
La fonction amine (—NH_2) réagit avec le chlorure d'acide ou l'anhydride d'acide en donnant un amide :



Exemple I.3

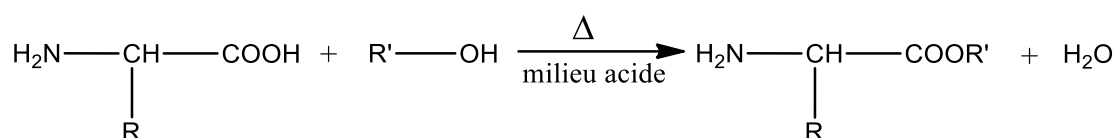
Quels sont les produits obtenus de la valine avec le chlorure d'acide et l'anhydride d'acide ?

Solution

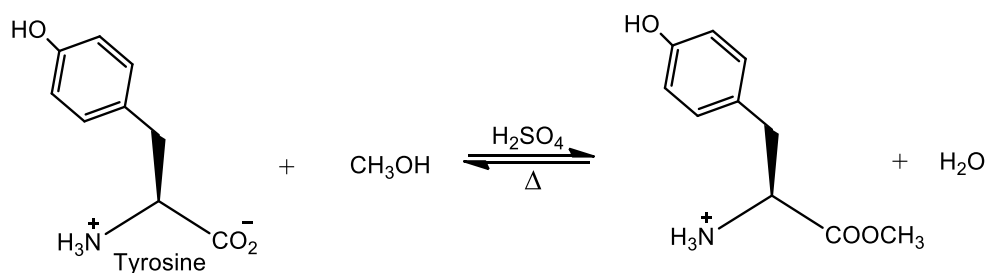


I.5.2 Formation d'esters

La fonction acide (—COOH) d'un acide aminé peut donner des esters

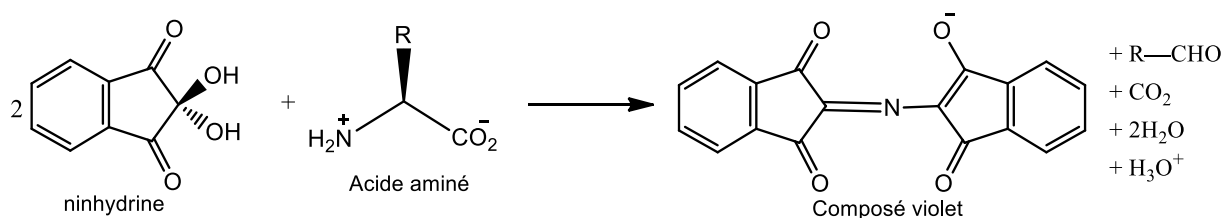


Estérification de la tyrosine :



I.5.3 Réaction avec la ninhydrine

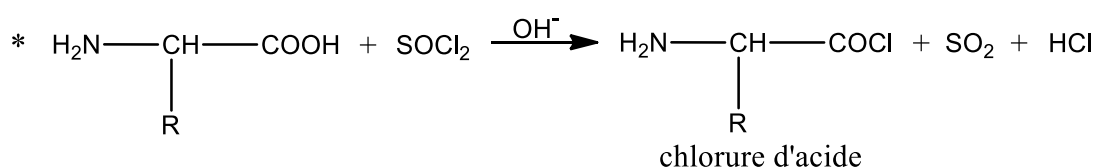
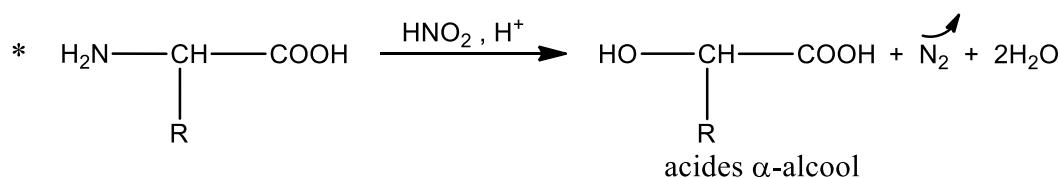
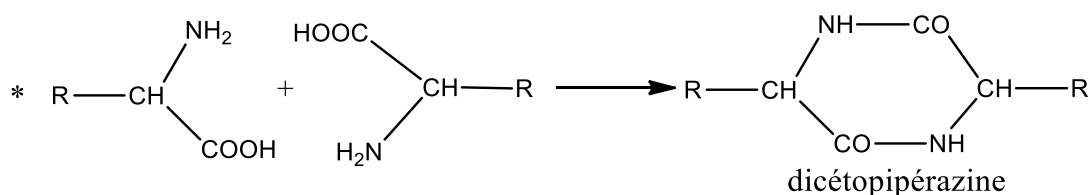
La ninhydrine est un réactif très utilisé pour la détection des acides aminés. Tous les AAs réagissent avec la ninhydrine pour former le même composé anionique violet. À l'exception de la proline et de l'hydroxyproline qui ont une fonction amine secondaire cyclique au lieu de primaire, elles donnent un composé coloré en jaune. Cette différence de coloration est donc très utile pour les distinguer.



La sueur contient des quantités non négligeables d'acides aminés, et la technique de coloration à la ninhydrine est toujours utilisée en criminalistique pour révéler la présence d'empreintes digitales latentes (non visibles à l'œil nu) sur des surfaces poreuses telles que le papier, le bois ou les murs.

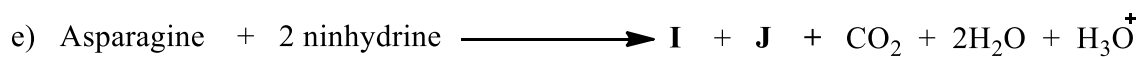
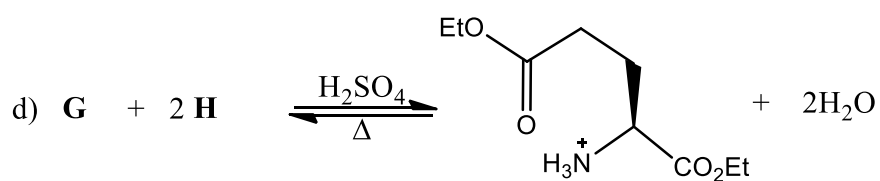
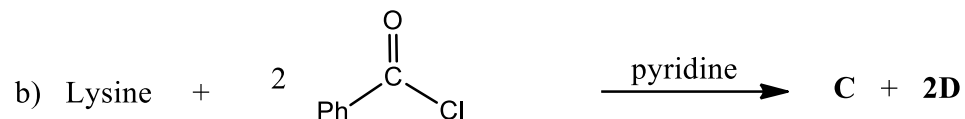
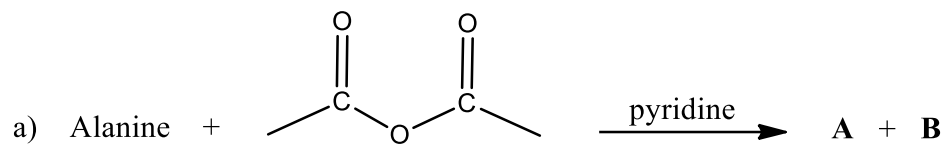
I.5.4 D'autres réactions des AA

Les acides α-aminés donnent aussi des dérivés cycliques, des acides α-alcool avec l'acide nitreux et peuvent être transformés en chlorure d'acide.



Exercice I.3

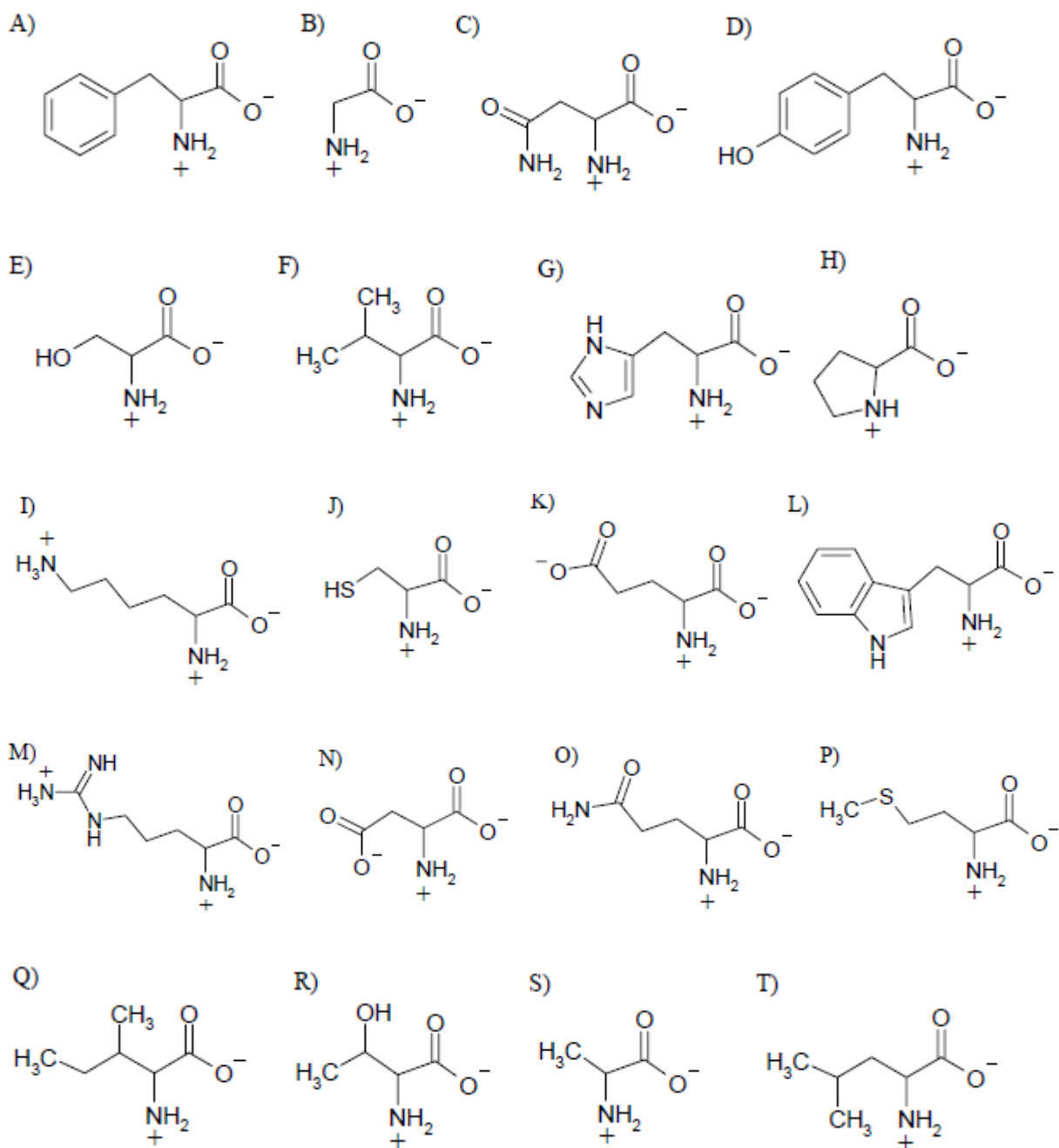
Complétez les réactions suivantes.



Exercices supplémentaires

Exercice 1: (Structure et classification)

1. Identifiez la structure des acides aminés « naturels » suivants.



2. Classez chacun des 20 acides aminés « naturels » dans l'une des quatre catégories suivantes.

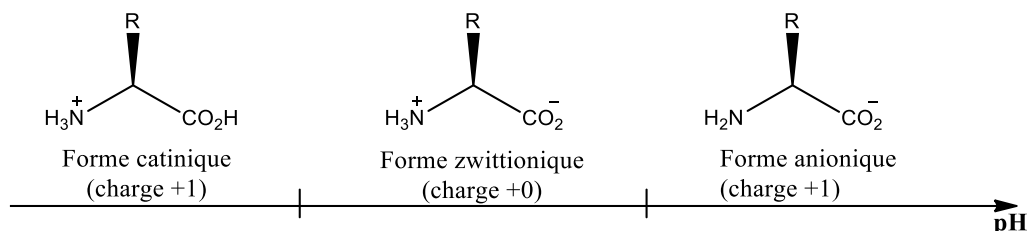
- A) acides aminés à chaîne latérale non polaire
- B) acides aminés à chaîne latérale polaire, non chargée
- C) acides aminés à chaîne latérale chargée positivement (basique)
- D) acides aminés à chaîne latérale chargée négativement (acide)

Exercice 2: (Stéréochimie)

Représenter, en projection de Fischer, tous les stéréoisomères de la thréonine. La thréonine naturelle appartenant à la série L, combien peut-elle présenter de stéréoisomères ? Sont-ils énantiomères ou diastéréoisomères ?

Exercice 3 : (Propriétés acido-basiques des acides α -aminés)

Dans une solution les acides aminés existe sous différents formes selon le pH de la solution.



1) Dessinez les formes possibles de l'asparagine en solution et déterminez les domaines de pH dans lesquels ces formes sont prédominantes.

2) Dessinez toutes les formes de l'acide aspartique et de la lysine, et déterminez les domaines de pH dans lesquels ces formes sont prédominantes.

Asparagine : $pK_a(\alpha\text{-COOH}) = 2,02$; $pK_a(\alpha\text{-NH}_3^+) = 8,80$

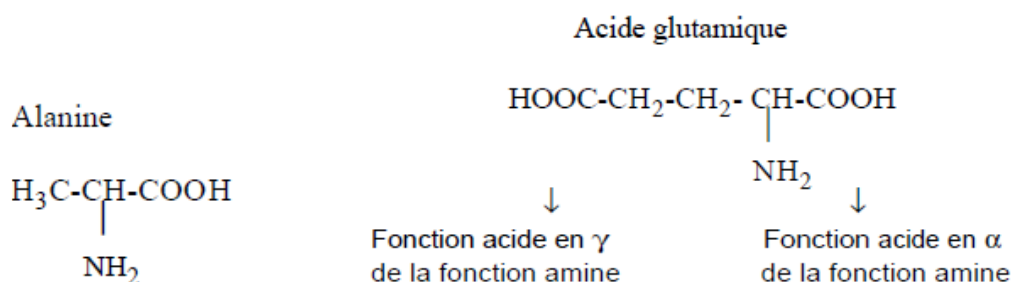
Aspartique : $pK_a(\alpha\text{-COOH}) = 2,09$; $pK_a(\alpha\text{-NH}_3^+) = 9,82$; $pK_a(\text{COOH}) = 3,86$

Lysine : $pK_a(\alpha\text{-COOH}) = 2,18$; $pK_a(\alpha\text{-NH}_3^+) = 8,95$; $pK_a(\text{NH}_3^+) = 10,53$

3) calculez la valeur de pI pour l'acide aminés glycine et aspartique

Exercice 4: (Séparation d'acides aminés par chromatographie)

On se propose de séparer par électrophorèse un mélange des deux acides aminés suivants :



Les caractéristiques acido-basiques de ces acides sont les suivantes :

	$pK_{a\alpha\text{-NH}_2}$	$pK_{a\alpha\text{-COOH}}$	$pK_{a\gamma\text{-COOH}}$ (chaîne latérale)	pH isoélectrique
ALANINE	9,70	2,34		6,0
ACIDE GLUTAMIQUE	9,70	2,20	4,20	3,2

1 - Etude des différentes formes prises par les acides aminés

1.1 - Ecrire les formules semi-développées des différentes formes ioniques que peuvent prendre chacun de ces acides aminés.

1.2 - Expliquer par quel réarrangement se forme le zwitterion ou amphion. Ecrire la formule de cet ion pour chacun des deux acides aminés.

1.3 - Donner la définition du pH isoélectrique.

2 - Etude de l'alanine qui sera noté A

2.1 - Ecrire les équations des réactions que l'alanine peut donner avec l'eau en fonction du pH du milieu.

2.2 - Ecrire les expressions de $K_{a\alpha-NH_2}$ et $K_{a\alpha-COOH}$ pour l'alanine.

2.3 - Etablir le diagramme de prédominance des espèces chimiques en fonction du pH. Justifier votre réponse.

3 - Etude de l'acide glutamique qui sera noté B

3.1 - Ecrire les équations des réactions que l'acide glutamique peut donner avec l'eau en fonction du pH du milieu.

3.2 - Ecrire les expressions de $K_{a\alpha-NH_2}$ et $K_{a\alpha-COOH}$ et $K_{a\gamma-COOH}$ pour l'acide glutamique.

3.3 - Etablir le diagramme de prédominance des espèces chimiques en fonction du pH. Justifier votre réponse.

4 - Les deux acides sont placés dans un milieu tampon de pH=4,5.

Indiquer pour chacun d'eux, la forme dominante sous laquelle il se trouve. Justifier vos réponses.

5 - A pH=4,5, on soumet le mélange précédent à une colonne chromatographie remplie d'une résine échange d'ion.

5.1 - Expliquer le principe de cette technique d'analyse.

5.2 - Indiquer les facteurs influents sur la séparation des acides aminés par cette méthode.

5.3 - Indiquer le quel des acides aminés sort le premier de la colonne ? Justifier vos réponses.

Exercice 5: (Préparation des acides aminés)

Décrivez la préparation de la valine par:

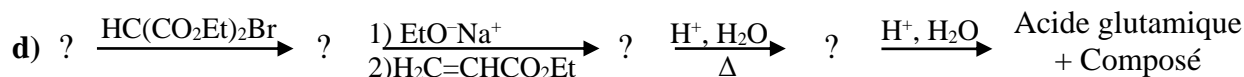
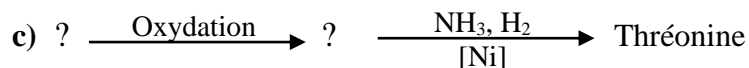
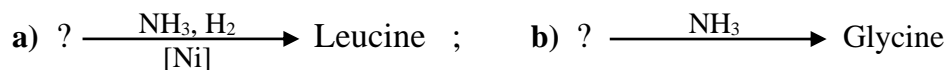
i) La synthèse de Strecker

ii) La Synthèse de Gabriel

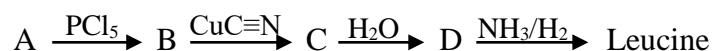
iii) l'action de l'acide carboxylique α -halogéné.

Exercice 6:

Donner la structure des composés qui permet d'obtenir les acides aminés suivants :

**Exercice 7:**

Reconstituer l'enchainement réactionnel suivant, en remplaçant les lettres A, B, C et D par les formules des composés qu'elles représentent.

**Exercice 8:**

Les méthodes de synthèse des aminoacides basé sur la création des fonctions amine et acide.

1- En utilisant la méthode de Strecker, préparer les acides aminés suivants :

a) Phénylglycine b) Phénylalanine c) Tyrosine

2- Donner la synthèse d'Isoleucine et de la valine en applique la méthode de Gabriel.

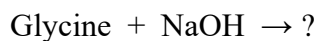
Exercice 9: (Réactivité des acides aminés)

1- Comment peut-on effectuer la synthèse

a) de la valine à partir du 2-méthylpropan-1-ol

b) de sérine à partir de $\text{HOCH}_2 - \text{CHOH} - \text{CO}_2\text{H}$

2- Compléter les réactions suivantes :



Exercice 10:

Dessinez les produits organiques obtenus par les réactions suivantes.

- La glycine avec du chlorure de butanoyle, en présence de pyridine.
- La lysine avec de l'anhydride éthanoïque, en présence de pyridine.
- La leucine avec de l'éthanol, en présence de H_2SO_4 , à chaud.
- La méthionine avec la ninhydrine.
- La valine avec la ninhydrine.

Exercice 11:

On donne les acides aminés suivants : Val, Tyr, Lys, Asp.

- a) Remplir le tableau suivant :

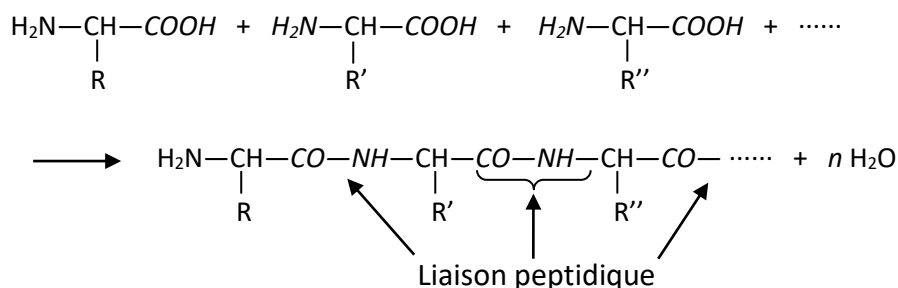
	Tyr	Val	Lys	Asp
Formule ionique majoritaire à pH2				
Formule ionique majoritaire à pH12				
pHi				
Lettre correspondant au nom				

- Dire à partir de quel pH le groupement latéral de l'acide aminé aromatique commence à être majoritairement anionique.
- Calculer la concentration de la forme ionisée du groupement latéral dans une solution de lysine 0,1M aux pH 10,5 et 12.
- Donner l'ordre d'élution des quatre acides aminés ci-dessus sur une chromatographie échangeuse d'anions. Justifier.

CHAPITRE II : LES PEPTIDES ET LES PROTEINES

II.1 Les peptides

Les peptides résultent de la condensation d'un nombre limité d'acides aminés (moins de 50 acides aminés) reliés entre eux par des liaisons $-CO-NH-$ appelée « liaison peptide » établies entre le groupement $-COOH$ d'un acide aminé et le groupement $-NH_2$ d'un autre acide aminé.

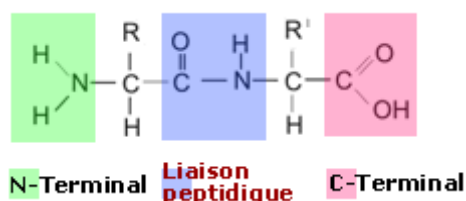


On appelle dipeptide, tripeptide,.... polypeptide les peptides résultant de la condensation de 2, 3,n acides aminés.

II.1.1 Représentation

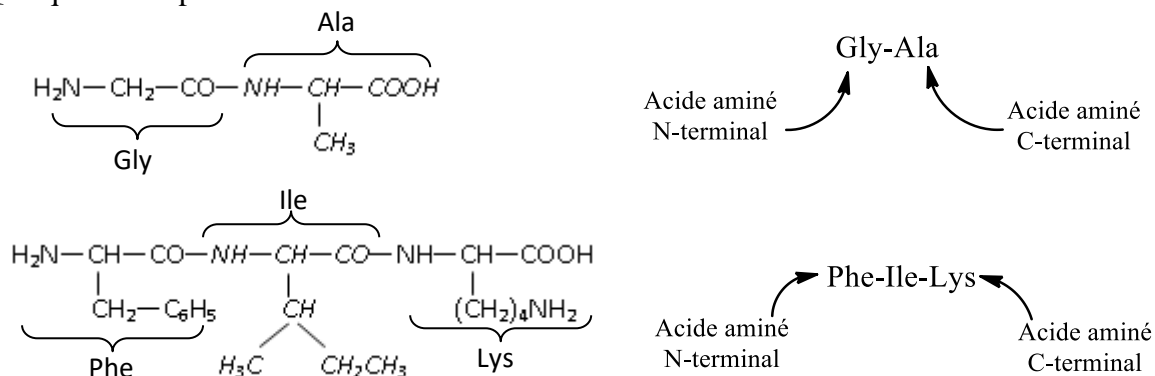
Par convention, un peptide est toujours représenté avec la fonction amine (appelée aussi N-terminale) à gauche de la chaîne et la fonction acide (appelée aussi C-terminale) à droite.

Exemple : représentation d'un dipeptide



Afin de simplifier la représentation structural des peptides, on peut utiliser l'abréviation du nom de l'acide aminé correspondant (voir tableau).

Quelques exemples :

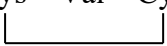


Exercice II.1

Dessinez la représentation en perspective des peptides suivant :

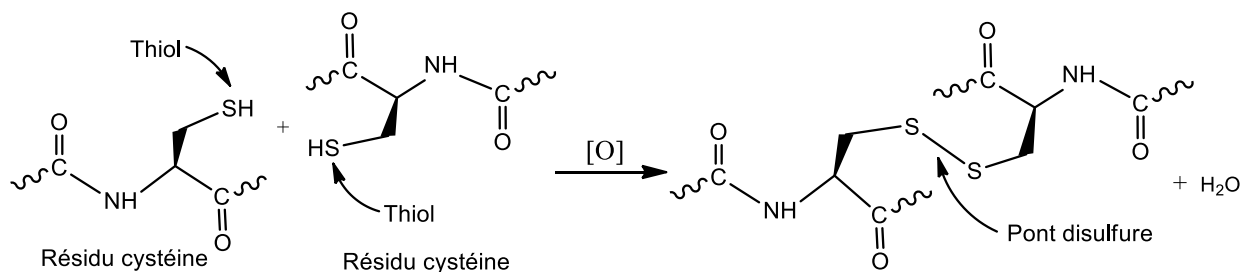
a) Asp—Trp—Sec

b) Thr—phe—Asn—NH₂

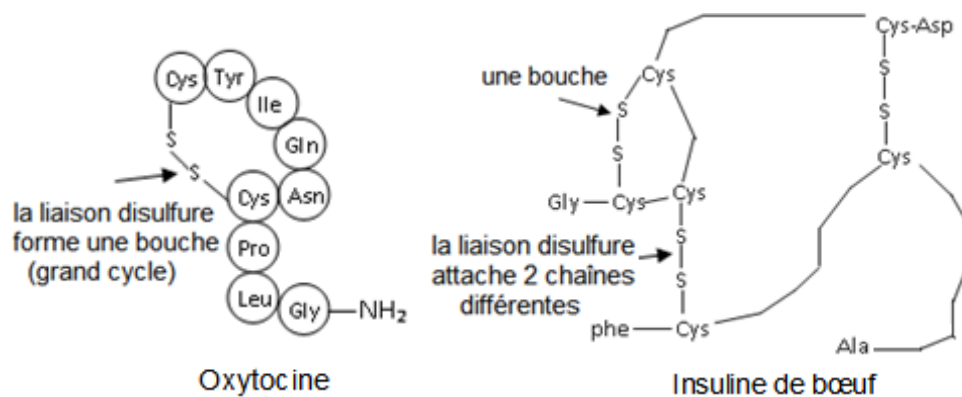
c) Gln—Cys—Val—Cys—Ser


II.1.2 Les liaisons disulfures

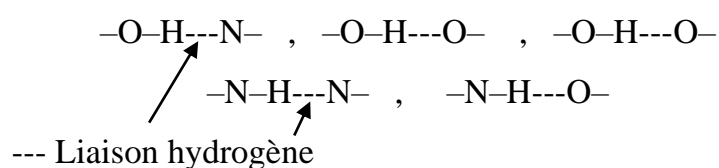
Il est bien connu que les thiols *SH* s'oxydent très facilement pour donner des disulfures. Parmi les AA, la cystéine possède une fonction *SH* et est donc possible de résidu cystéine d'un peptide réagir avec un autre résidu cystéine pour donner le disulfure S—S appelée **pont disulfure**.



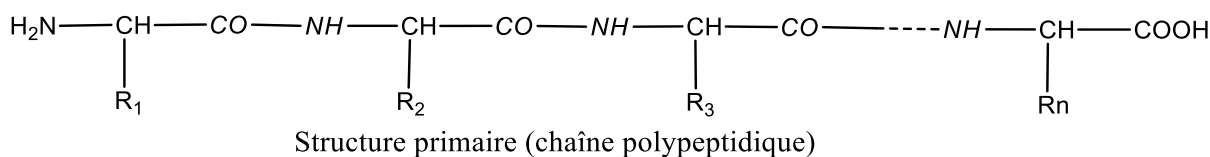
Quelques exemples des liaisons disulfures dans une chaîne peptidique :

**II.1.3 Les liaisons hydrogènes**

Ce sont des liaisons faibles, non-covalentes qui existent entre le groupement carboxyle d'un acide aminé et le groupement amine d'un autre acide aminé.



II.1.4 Détermination de la structure primaire

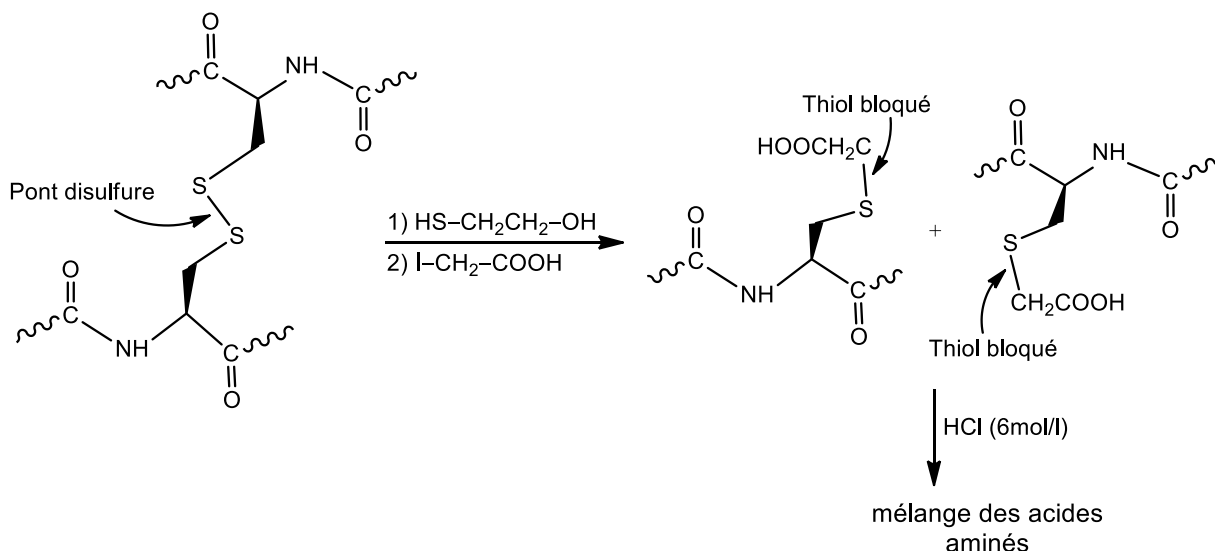


Dans toute analyse de polypeptide, il ya deux étapes :

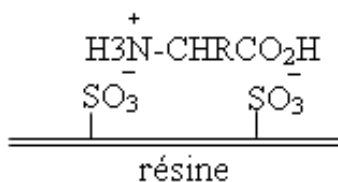
- 1- la détermination de la composition en acides aminés
- 2- la détermination de l'ordre dans lequel ils sont enchaînés les uns aux autres, c'est-à-dire la séquence qui définit sa structure primaire.

II.1.4.1 Détermination de la composition en acides aminés

Pour libérer les acides aminés, il faut d'abord briser les liaisons disulfures S—S par 2-mercaptoéthanol ($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), lequel sera suivi d'un traitement à l'acide iodoéthanoïque afin de bloquer les extrémités thiols libres. Ensuite les liaisons peptidiques sont hydrolysées à l'aide de HCl 6 mol/l à reflux pendant 24 à 48 heures.



Le mélange obtenu est déposé au sommet d'une colonne chromatographie remplie d'une résine qui comporte des groupements sulfoniques (SO_3^-) contenant des charges négatives. Les groupements (SO_3^-) retiennent les AA par protonation.



On ajoute des solutions tampon de pH de plus en plus grands. Les acides aminés vont se décrocher (ou détaché) 1 par 1 de la résine selon leur acidité et leur structure, et migreront alors avec la phase mobile (solution). Les premiers acides aminés à se détacher seront acides, neutres et enfin basiques.

Le résultat sera obtenu sous forme d'un chromatogramme (figure 1), chaque pic de ce dernier représentant un acide aminé et la surface de ce pic indiquera la quantité de cet acide aminé. L'appareil est habituellement calibré avec un mélange connu d'acides aminés, ce qui permet d'identifier chaque acide aminé élué de la colonne d'après son temps d'élution.

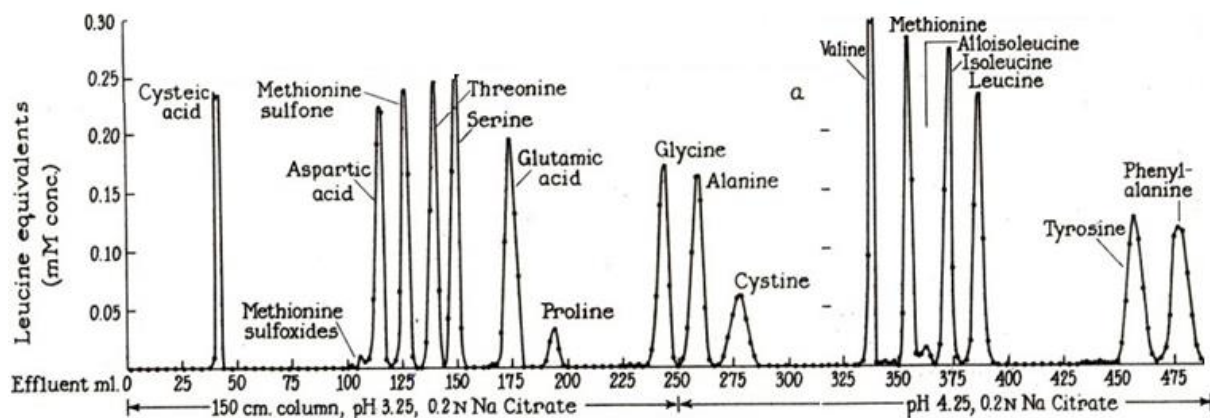


Figure 1 : chromatogramme HPLC, montrant la séparation des acides aminés.

L'identification des acides aminés par chromatographie ne donne aucune indication sur la séquence des AA dans le peptide. Il faut donc, faire appel à diverses techniques pour déterminer cette séquence.

Exemple II.1

Soit un tripeptide formé des acides aminés Ser, Pro et Lys. Combien de séquences possibles pourraient correspondre à sa formule ?

Solution

Avec trois acides aminés, on a un total de six séquences différentes peut être obtenu :

Ser—Pro—Lys; Ser—Lys—Pro; Pro—Ser—Lys; Pro—Lys—Ser; Lys—Ser—Pro;
Lys —Pro—Ser.

Exercice II.2

Déterminez les séquences possibles pour chacun des peptides suivants.

a) Tripeptide contenant Val, Val et Leu.

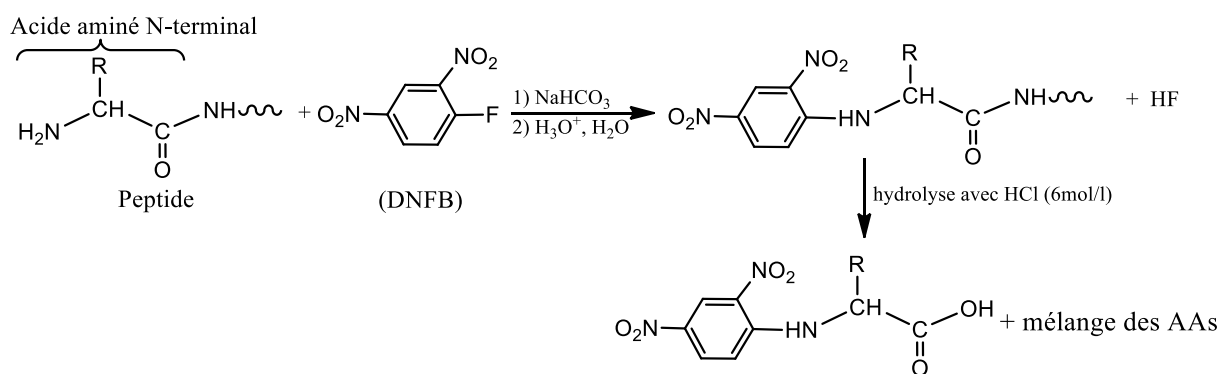
b) Tripeptide contenant Arg, Trp, Ile et Tyr.

II.1.4.2. Détermination de la séquence

A - détermination de N-terminal :

- Méthode de Sanger :

Elle consiste à traiter le peptide avec le dinitro-2,3 fluorobenzène (DNFB), qui se lie spécifiquement au groupement $-NH_2$ de l'acide aminé N-terminal pour former un dérivé, le 2,4-dinitrophényl (DNP). Après l'hydrolyse du peptide en acides aminés, seul l'acide aminé N-terminal sera sous la forme de dérivé DNP, et donc très facile à identifier après séparation par chromatographie.



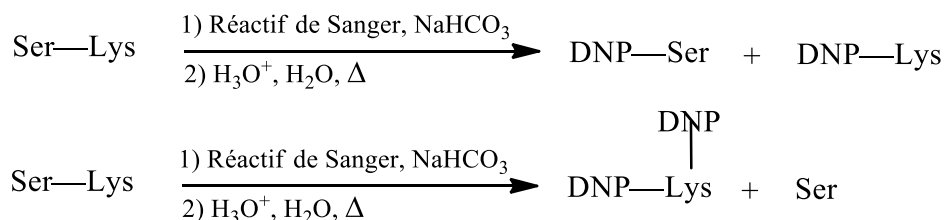
Exemple II.2

Comment différencier les dipeptides Ser—Lys et Lys—Ser par la méthode de Sanger ?

Solution

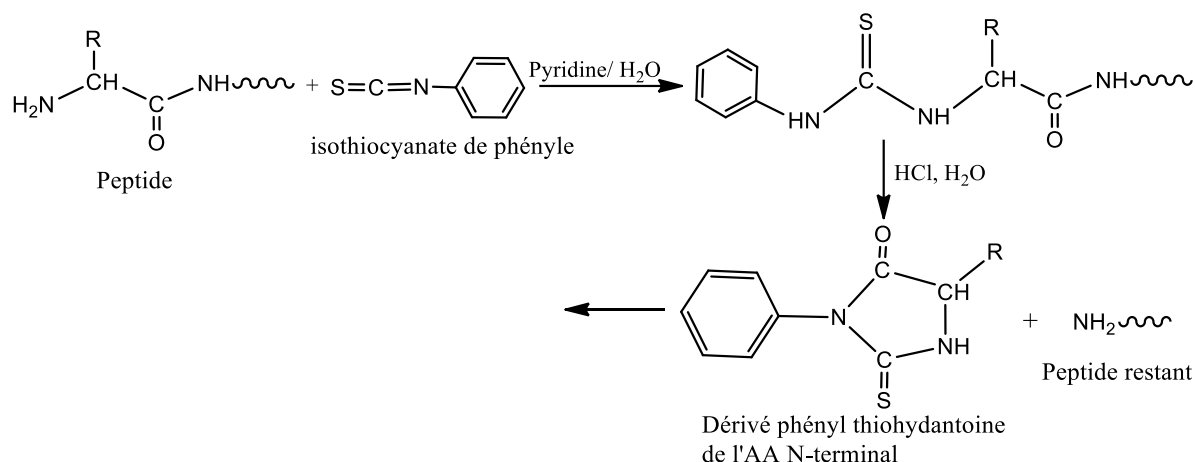
Pour le dipeptide Ser—Lys, la sérine est l'acide aminé N-terminal et elle sera transformée en dérivé DNP après hydrolyse. La même chose pour la lysine (puisque cet AA possède un groupement amine dans sa chaîne latérale), donc deux dérivés DNP seront produits.

Pour le dipeptide Lys—Ser, la lysine est l'acide aminé N-terminal et elle sera transformée en double dérivé DNP.

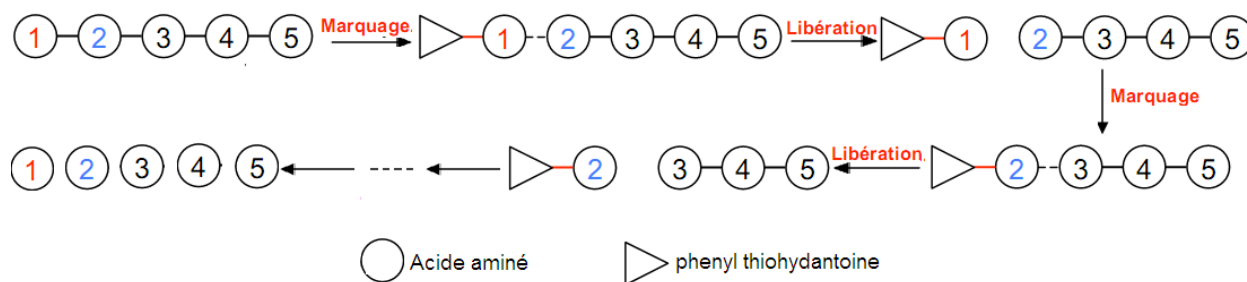


- Méthode d'Edman :

La fonction amine terminale du peptide réagit avec de l'isothiocyanate de phényle en formant un dérivé de la thiourée, et l'acide aminé terminal est récupéré après hydrolyse phényl thiohydantoïne.



L'opération peut être recommencée sur le résidu peptidique, conduisant à la séparation du 2^{ème} acide aminé et ainsi de suite. On peut schématiser cette méthode comme suit :

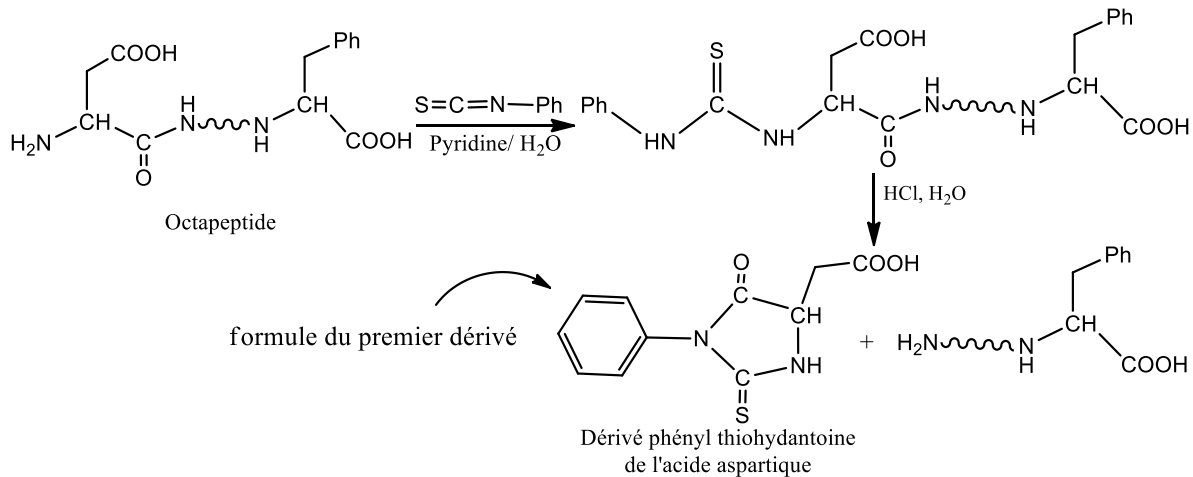


Exemple II.3

L'angiotensine est un octapeptide contient un résidu d'acide aspartique à l'extrémité N-terminale et un résidu de phénylalanine à l'extrémité C-terminale. Déterminez la formule du premier dérivé phénylthiohydantoïne produit par une dégradation d'Edman.

Solution

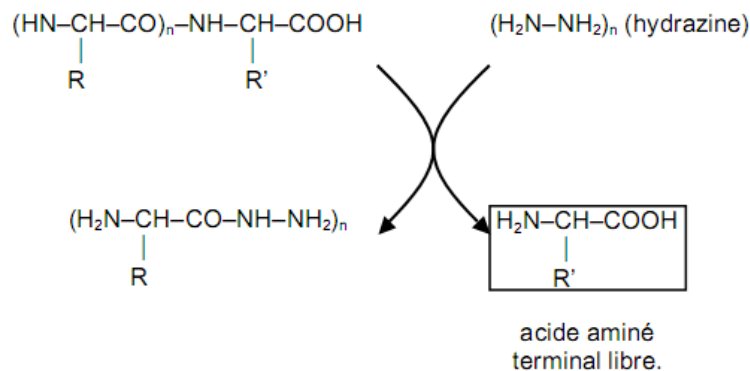
La dégradation d'Edman intervient sur l'extrémité N-terminale. Le dérivé phénylthiohydantoïne de l'acide aspartique est obtenu comme suit :



B - Détermination de C-terminale :

1) hydrazine :

On hydrolyse dans un premier temps toutes les liaisons peptidiques et on libère tous les acides aminés. Tous les acides aminés vont se combiner avec l'hydrazine pour donner de l'hydrazide sauf l'acide aminé de l'extrémité C-terminale (car c'est le seul en COOH et pas CO).



2) Peptidase : Carboxypeptidase

Des méthodes enzymatiques, à l'aide de peptidases, sont plutôt utilisées pour déterminer l'acide aminé C-terminal. En effet, la carboxypeptidase brise de façon sélective la liaison peptidique de l'acide aminé C-terminal et permet la libération (et l'identification). Ce clivage enzymatique continue toutefois de s'effectuer sur le peptide restant.

- Coupures à l'intérieur de la chaîne peptidique :

Des enzymes comme la pepsine, la trypsine ou la chymotrypsine sont capables de couper de façon spécifique une chaîne peptidique pour former des fragments plus petits. Par exemple :

- **La trypsine** coupe des résidus d'arginine ou de lysine du côté C-terminal.
- **La chymotrypsine** coupe des résidus de la phénylalanine, tyrosine ou tryptophane du côté C-terminal.

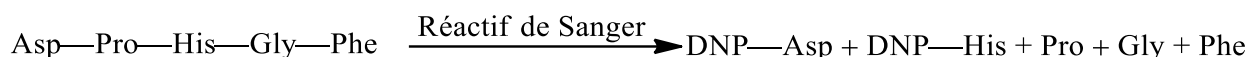
Exemple II.4

Déterminez les produits obtenus (après un cycle de réaction) à la suite de l'action des réactifs suivants sur le peptide Asp—Pro—His—Gly—Phe.

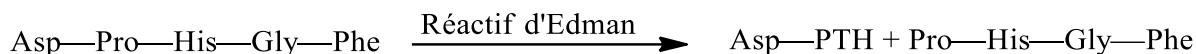
- a) Réactif de Sanger ; b) Réactif d'Edman ; c) Carboxypeptidase.

Solution

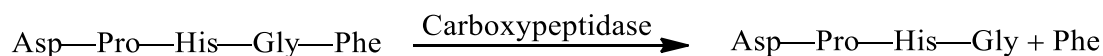
a) l'acide aminé *N*-terminal (Asp) et le résidu de l'AA basique (His) deviennent des dérivés DNP, tous les autres sont relâchés comme acides aminés non dérivés.



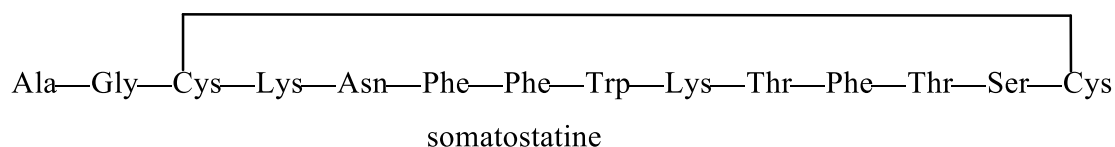
b) l'acide aminé *N*-terminal (Asp) est transformé en dérivé phénylthiohydantoïne (PTH), et le reste de la chaîne peptidique est intact.



c) la carboxypeptidase brise en premier la liaison peptidique impliquant l'acide aminé *C*-terminal (Phe), celui-ci est donc libéré, laissant le reste de la chaîne peptidique intacte.

**Exemple II.4**

Déterminez les fragments obtenus lorsque la somatostatine est soumise aux agents de clivage suivants :

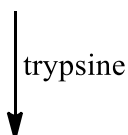


- a) trypsine
b) chymotrypsine
c) cyanure de brome (en milieu acide)

Solution

a) La trypsine coupe les liaisons peptidiques du côté *C*-terminal des résidus de Arg et Lys, donc on obtient deux pentapeptides et un tétrapeptide.

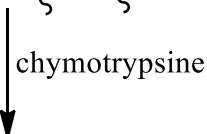
Ala—Gly—Cys—Lys—Asn—Phe—Phe—Trp—Lys—Thr—Phe—Thr—Ser—Cys



Ala—Gly—Cys—Lys + Asn—Phe—Phe—Trp—Lys + Thr—Phe—Thr—Ser—Cys

b) La chymotrypsine les liaisons peptidiques du côté C-terminal des résidus de Phe, Tyr et Trp : un hexapeptide, deux tripeptides et deux acides aminés individuels seront obtenus.

Ala—Gly—Cys—Lys—Asn—Phe—Phe—Trp—Lys—Thr—Phe—Thr—Ser—Cys



Ala—Gly—Cys—Lys—Asn—Phe + Phe + Trp + Lys—Thr—Phe + Thr—Ser—Cys

c) Le cyanure de brome coupe les liaisons peptidiques du côté C-terminal du résidu de méthionine. Comme la somatostatine n'en contient pas, le peptide reste intact.

Exemple II.5

Déterminez la séquence d'un peptide inconnu à partir des résultats suivants :

Produit de l'hydrolyse acide donne : Arg, Leu, Lys, Met, Phe, Trp, Tyr et Val

Traitement par la carboxypeptidase : libération de Tyr

Taitement par le réactif d'Edman : libération de PHT-Trp

Le clivage par le BrCN fournit deux peptides constitués des acides aminés suivants :

a) Arg, Leu, Met, Trp b) Lys, Phe, Tyr, Val

L'hydrolyse par la trypsine fournit deux peptides et un acide aminé :

c) Arg, Leu, Trp d) Lys, Met, Phe, Val e) Tyr

L'hydrolyse par la chymotrypsine fournit deux peptides et un acide aminé :

f) Lys, Tyr g) Arg, Leu, Met, Phe, Val h) Trp

Solution

L'hydrolyse acide permet d'affirmer que le peptide inconnu est un octapeptide.

La carboxypeptidase indique que l'AA C-terminal est Tyr.

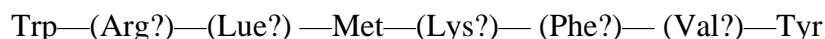
Le réactif d'Edman permet d'identifier l'AA N-terminal comme étant Trp.

Trp—aa₂—aa₃—aa₄—aa₅—aa₆—aa₇—Tyr

Le BrCN clive à l'extrémité C-terminal de Met. Le tétrapeptide A contient un Trp (AA N-terminal) ainsi qu'une Met. La Met doit donc se situer en position, ce qui laisse Arg et Leu aux positions 2 ou 3.

Trp—(Arg?)—(Lue?)—Met—aa₅—aa₆—aa₇—Tyr

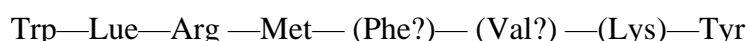
Pour le tétrapeptide B, le Tyr est l'AA C-terminal, ce qui laisse Lys, Phe et Val aux positions 5 ou 6 ou 7.



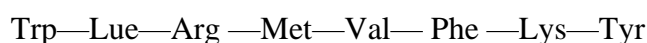
La trypsine clive à l'extrémité C-terminal de Arg et de Lys. Le tripeptide C contient l'AA N-terminal Trp ainsi qu'une Arg, ce qui positionne celle-ci en position 3 du peptide, et donc Leu en position 2.



La trypsine fournit le tétrapeptide D contenant une Lys et Tyr (AA C-terminal). La Lys doit donc être en position 7 et Phe et Val aux positions 5 ou 6.

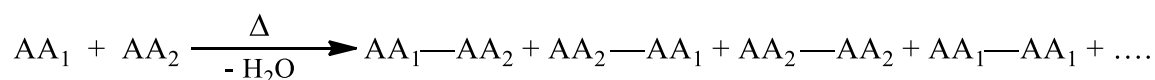


La chymotrypsine clive à l'extrémité C-terminal de Phe, Trp et Tyr. D'après les résultats obtenus de ce peptide par la chymotrypsine, la Phe doit nécessairement être située en position 6, avant Lys et donc Val en position 5. L'octapeptide a donc la structure finale suivante :



II.1.5 Préparation des peptides

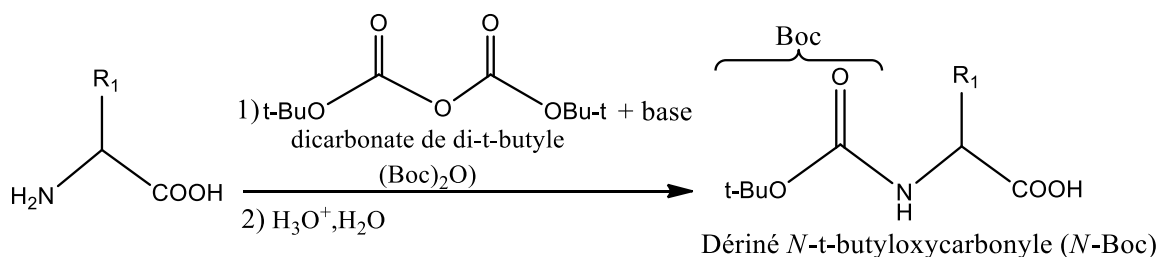
Si on veut la préparation d'un dipeptide AA_1-AA_2 à partir des acides aminés, notés AA_1 et AA_2 , on obtient un mélange de dipeptides, des tripeptides et polypeptides.

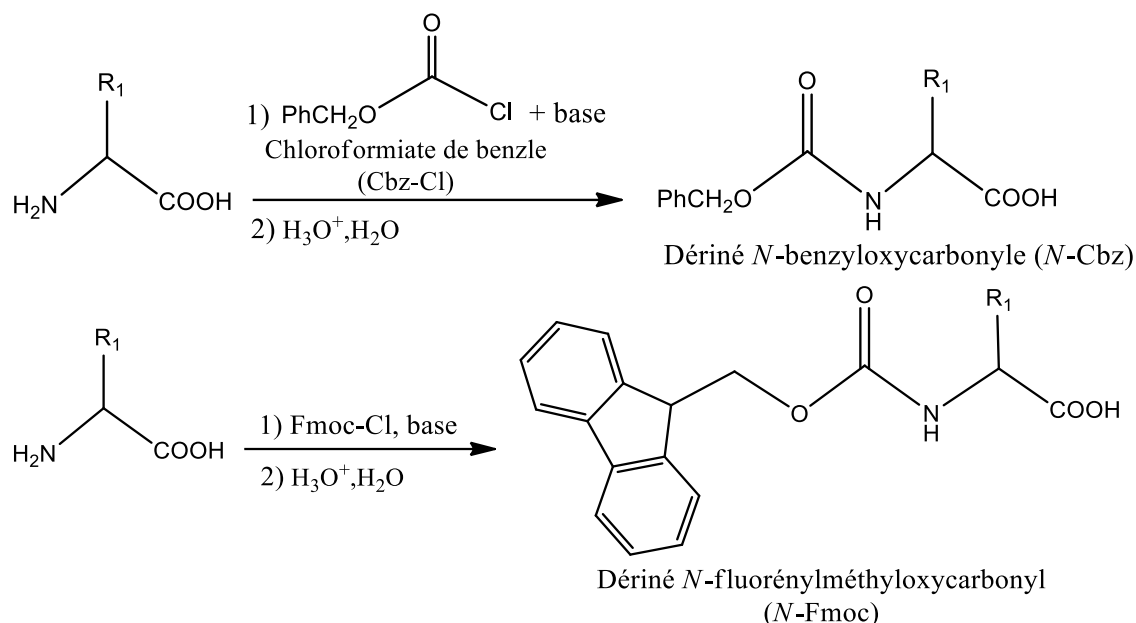


Pour obtenir uniquement: AA_1-AA_2 , il faut protéger la fonction $-\text{NH}_2$ de l' AA_1 et la fonction $-\text{COOH}$ de l' AA_2 , et les faire réagir $-\text{COOH}$ de l' AA_1 et $-\text{NH}_2$ de l' AA_2 .

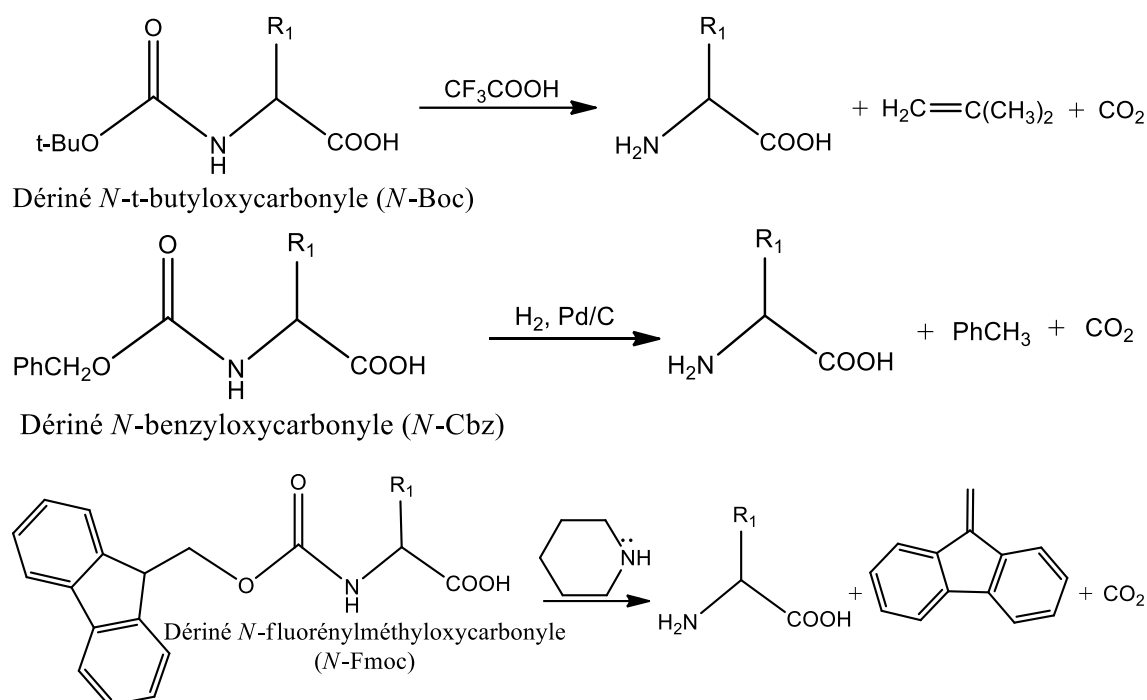
II.1.5.1 La protection-déprotection des fonctions

- Les fonctions amines peuvent être protégées sous forme de dérivé *N*-*t*-butyloxycarbonyl (*N*-Boc), de dérivé benzyloxycarbonyl (*N*-Cbz) et de *N*-fluorénylméthyloxycarbonyl (*N*-Fmoc) :

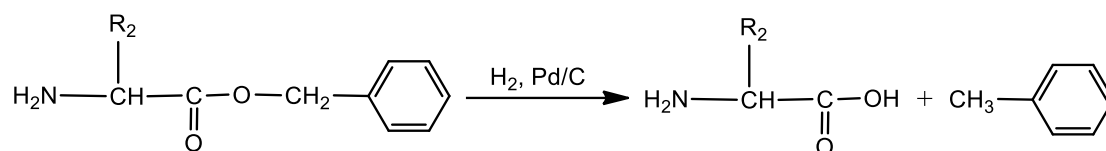




La déprotection du dérivé *N*-Boc peut être réalisé par un traitement avec l'acide CF_3COOH dans le CH_2Cl_2 , le groupe *N*-Cbz peut être déprotégé par une hydrogénolyse (H_2 , Pd/C) et le groupe (*N*-Fmoc) par un traitement avec une base pipéridine dans le diméthylformamide (DMF) :

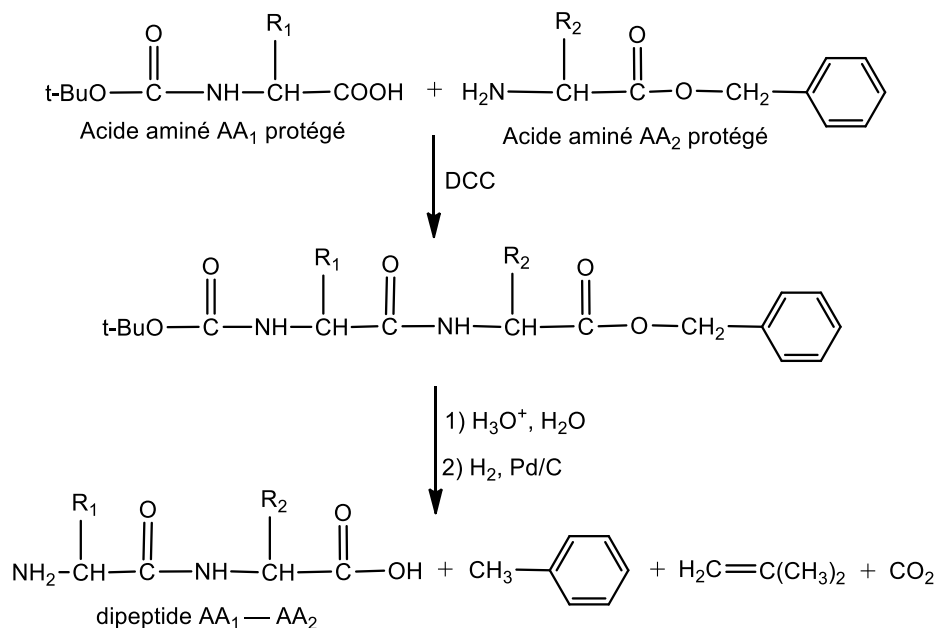


- les fonctions acides peuvent être protégées sous forme d'ester benzylique, et la déprotection de ce dernier peut être réalisé comme suit :



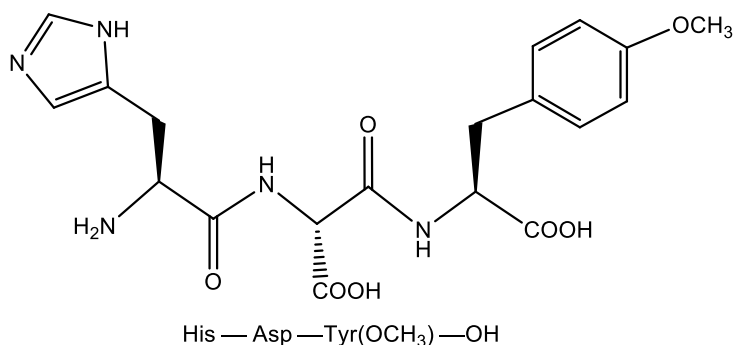
II.1.5.2 Synthèse d'un dipeptide en phase homogène

Si on reprend l'exemple du AA₁—AA₂, la synthèse se fait en trois étapes : 1) Protection des fonctions —NH₂ et —COOH non impliquées dans la condensation, (cette étape est déjà réalisée). 2) Création de la liaison peptidique et 3) Enlèvement des groupements protecteurs.



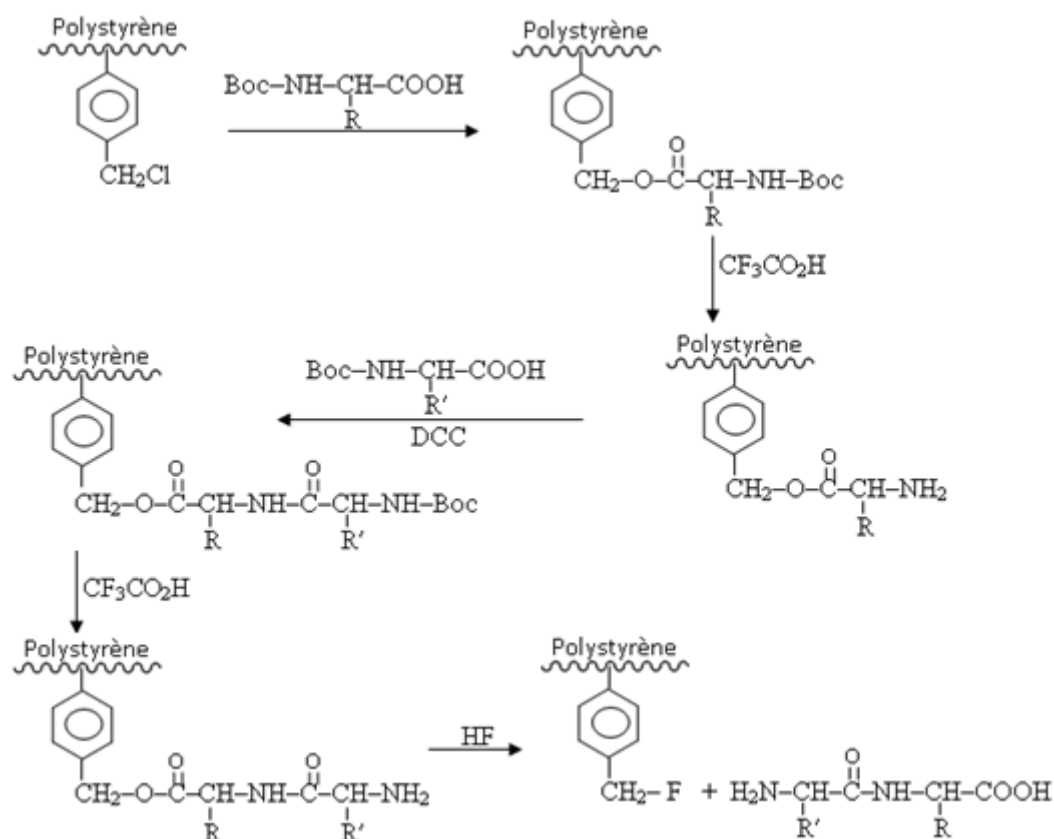
Exercice II.3

En utilisant la stratégie des groupements protecteurs et le DCC comme agent de couplage, proposez une synthèse pour le tripeptide His — Asp — Tyr(OCH₃) — OH.



II.1.5.3 Synthèse en phase hétérogène : méthode de Merrifield

Ce type de synthèse est réalisé sur support solide, qui est du polystyrène chlorométhylé. Cette méthode permet la préparation d'enchaînement allant jusqu'à plusieurs centaines d'AA.



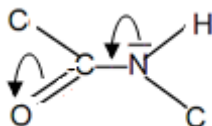
Aujourd'hui cette méthode est automatisée et l'insuline, qui comporte 51 acides aminés a pu être synthétisé en quelque jours.

II.2 Les protéines

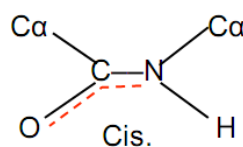
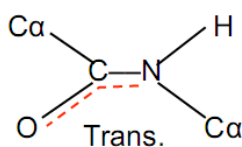
Les protéines sont des macromolécules biologiques constituées de chaînes polypeptidiques. Elles sont résultent de la condensation d'un très grand nombre d'acides aminés.

II.2.1 Caractérisation de la liaison amide

Il est bien connu que la conjugaison du doublet libre de l'azote avec les électrons π de la liaison carbonyle donne un caractère de double liaison à la liaison C-N.



Donc on peut dire que la configuration géométrique de la liaison peptidique est plane pour les 6 atomes.



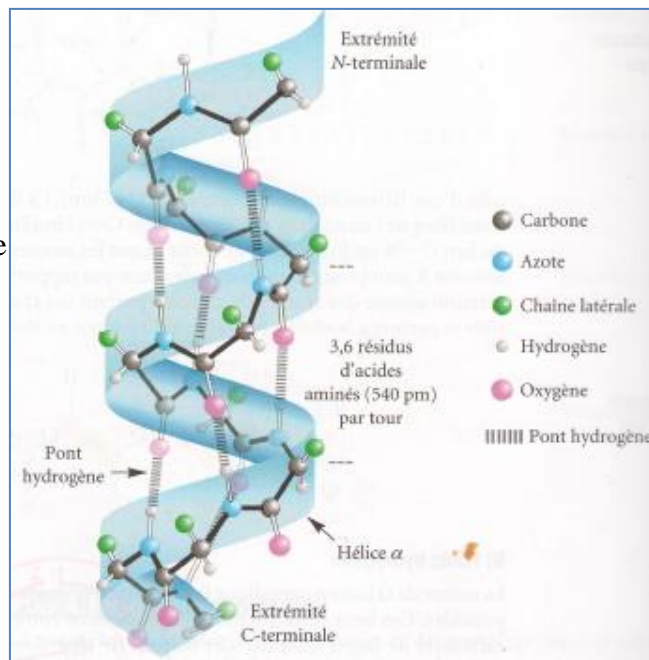
II.2.2 Structure en hélice ou en feuillet

Les caractérisations géométriques de la liaison amide, des ponts disulfure et des liaisons hydrogène, imposent à la protéine une structure secondaire, principalement en **hélice α** ou en **feuillet β** .

a) L'hélice α :

Dans l'hélice α la chaîne des acides aminés est enroulée en hélice, et leurs radicaux R se retrouvent alors à l'extérieur de l'hélice. Cette structure est stabilisée par de nombreuses liaisons hydrogènes (Figure 2).

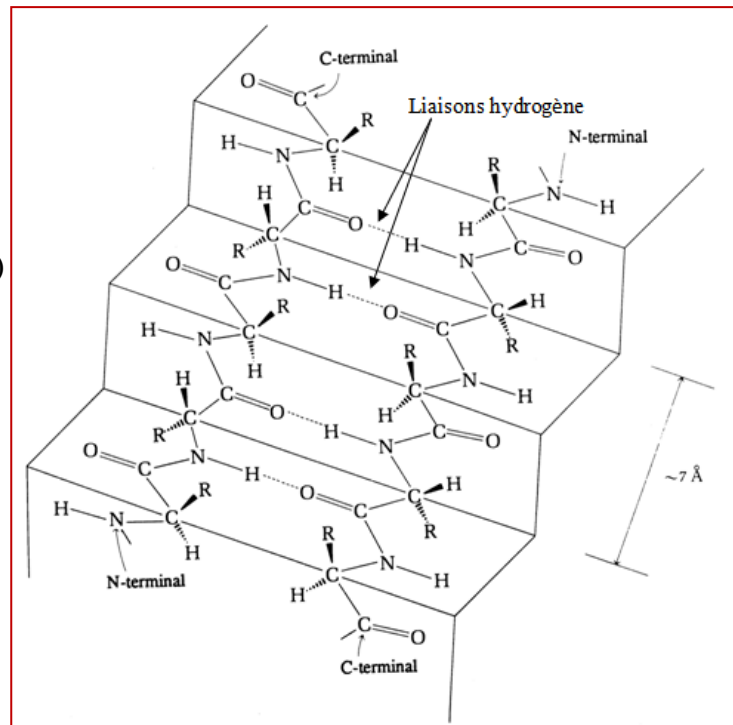
Figure 2 : Structure secondaire (hélice α)



b) Le feuillet β :

Dans les feuillets β , les chaînes peptidiques se placent parallèlement (ou antiparallèlement) et sont associées par des liaisons hydrogène. Les radicaux R se disposent d'un côté ou de l'autre côté du plan du feuillet (figure 3).

Figure 3 :
Structure secondaire (feuillet β)
d'une protéine



Dans une même protéine on peut avoir les 2 structures tridimensionnelles : la forme en l'hélice α et en feuillet β . Et on peut dans certains cas faire apparaître des structures indéfinies (sont des sites actifs). Cette structure de protéine s'appelle « structure tertiaire » (figure 4).

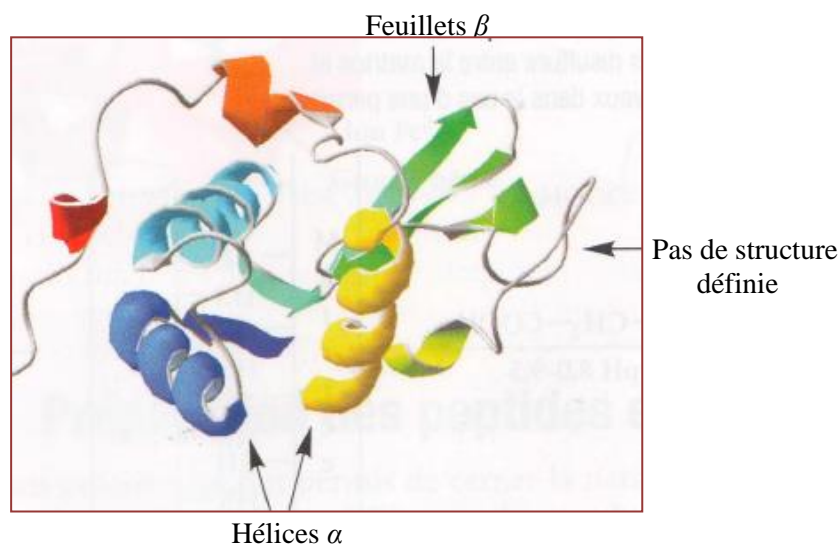
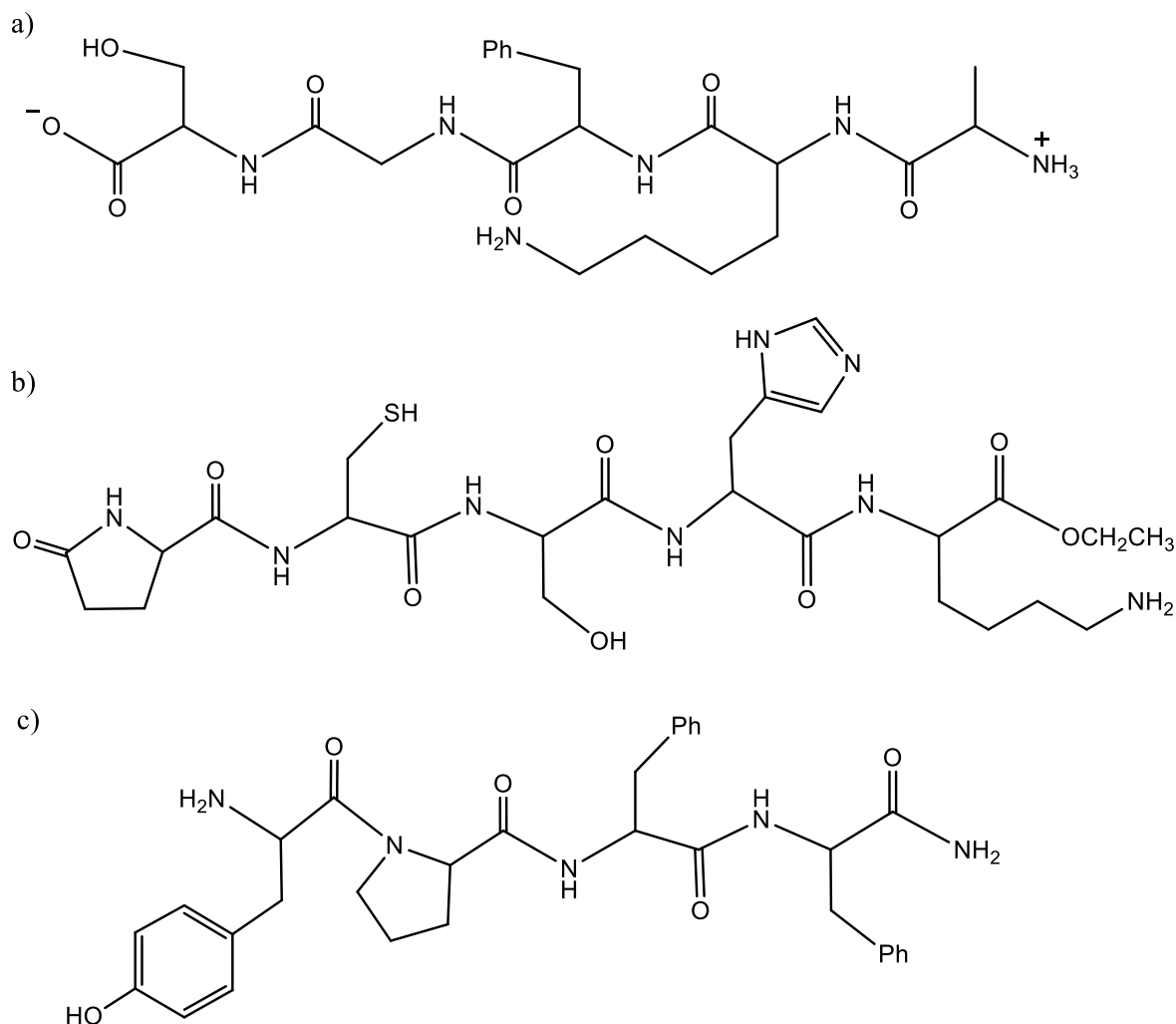


Figure 4 : Structure tertiaire d'une protéine

Exercices supplémentaires

Exercice 1: (Représentation des peptides et des protéines)

En utilisant le symbole des acides aminés à trois lettres, déterminez la séquence de la structure protéique suivante.



Exercice 2: (Étude de la structure primaire des peptides)

La composition totale en acides aminés d'un peptide peut être déterminée par hydrolyse acide (HCl) suivi d'une chromatographie. Un polypeptide ayant la composition suivante a été caractérisé (3 Ala, Arg, Glu, His, Leu, Lys, Phe, Pro, Ser, 2 Trp et 1 Val). Un traitement avec la carboxypeptidase (A) a identifié uniquement la Ser. Suite à l'hydrolyse acide partielle, les peptides ayant la composition suivante ont été obtenus : (Leu, Lys), (Pro, Trp), (2 Ala, Glu), (2 Ala, Val), (Arg, His), (Leu, Pro), (Ala, Lys), (His, Val), (Phe, Ser, Trp), (Trp, Ser), (Glu, Phe), (Trp, Arg), (Ala, Leu, Lys).

Quelle est la séquence en acides aminés du polypeptide ?

Exercice 3 : Séquence de peptide (Examen, mars 2009)

a. L'hydrolyse acide d'un hexa peptide P libère 2 moles d'alanine, 2 moles d'arginine et 1 mole d'un acide aminé oxydable.

b. Après ajout de phényl-isothiocyanate (PITC, réactif d'Edman), un phényl-thiohydantoïne (PTH)-Alanine est libéré.

c. Le peptide P est hydrolysé par la trypsine. On obtient un tri peptide, un dipeptide et un acide aminé libre : l'acide aminé oxydable. Le tri peptide et le dipeptide ont le même acide aminé en N-terminal.



d. Après digestion d'un autre lot de ce hexapeptide P par la chymotrypsine, deux peptides sont libérés : un tétrapeptide qui absorbe à 280 nm et un dipeptide.



e. Déterminer la séquence du peptide et replacer les sites de coupure de chaque enzyme.



Exercice 4:

L'hydrolyse totale d'un tétrapeptide a libéré les acides aminés suivants : Ser, Cys, Arg et Ile.

- Le premier acide aminé du côté N-terminal de ce peptide est polaire non chargé,
- Le deuxième possède 4 isomères optiquement actifs,
- Le troisième se charge positivement à pH égal à 8
- et le dernier du côté C-terminal forme un pont dissulfure à l'intérieur d'une chaîne protéique.

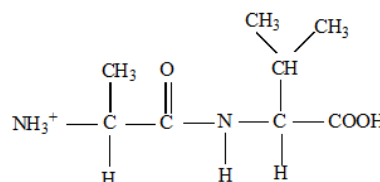
1) Donnez la séquence (ordre d'enchaînement des acides aminés) de ce tétrapeptide.

2) A pH 7, ce peptide possède une charge globale positive, nulle ou négative ?

Exercice 5:

L'analyse en acides aminés d'un octapeptide montre la présence de 2 Ala, 1 Asp, 1 Arg, 1 Met, 1 Val, 2 Tyr, NH_4^+ Les faits suivants ont été observés :

- Une hydrolyse partielle du peptide donne un dipeptide de structure :



- Un traitement avec la chymotrypsine donne 2 tétrapeptides avec chacun 1 résidu alanine.
- Le traitement avec la trypsine de l'un des deux tétrapeptides donne 2 dipeptides.

- Le bromure de cyanogène avec le même tétrapeptide donne un tripeptide et une tyrosine.
- L'analyse de l'autre tétrapeptide par la méthode de Sanger donne le DNP-Asp.

Donner la séquence de l'octapeptide.

Exercice 6 : Séquence de peptide (Examen, janvier 2001)

Un décapeptide a été isolé et purifié jusqu'à homogénéité. Un traitement de ce peptide par le réactif d'Edman libère du PTH-Asp.

Après hydrolyse chymotrypsique du peptide natif, on obtient 3 peptides : A, B et C.

La séquence de ces peptides, déterminée par la méthode récurrente d'Edman, est la suivante :

A : Val-His-Ser-Trp

B : Asp-Arg-Val-Tyr

C : Lys-Leu

1. Quelle est la séquence du peptide initial ? Justifier votre réponse.
2. Donner pour le peptide B les formules développées des chaînes latérales ionisables en précisant les couples acido-basiques en présence.
3. Ecrire la formule développée du peptide A dans l'eau. Calculer le pH de cette solution.
4. A quel pH pourrait-on séparer par électrophorèse les peptides B et C? Justifier votre réponse (échelle de pH ou équilibres acido-basiques). Schématiser le déplacement relatif attendu pour les peptides B et C par rapport à la position du dépôt initial d'un mélange B + C.

Exercice 7:

On donne l'oligopeptide suivant : Ala-Lys- Glu-Cys

Donner sa forme majoritaire et sa charge nette aux pH 1 et 12.

Calculer aux pH 9 et 3 les pourcentages des formes ionisées et non ionisées des groupements latéraux polaires de cet oligopeptide.

Exercice 8:

La composition en acides aminés d'un peptide P a donné:

Gly 1; Cys 1; Lys 2; Ala 1; Met 2; Arg 1; Asx 1; Ser 1.

Le traitement de P par la chymotrypsine a donné dans l'ordre (de l'extrémité N-ter vers l'extrémité C-ter) CT1 (4 a.a); CT2 (5 a.a); CT3 (3 a.a).

L'action de la trypsine sur P a donné dans l'ordre T1(2 a.a); T2 (4 a.a); T3 (3 a.a); et T4(4 a.a)

L'action du CNBr sur P a donné dans l'ordre CN1(4 a.a) ; CN2 (4 a.a) et CN3 (5 a.a)

L'action de la carboxypeptidase sur P a libéré un a.a non chiral puis un a.a. portant un groupement thiol.

Le fragment T1 absorbe en UV.

La charge nette de CT3 à pH7 = 0.

T1 et T3 ont la même extrémité carboxylique

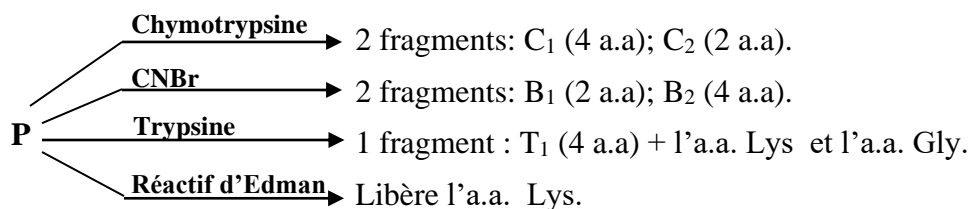
L'action du chlorure de dansyl sur T3 a libéré à radical alcool

Déduire de ces informations la séquence de P.

Exercice 9:

L'hydrolyse d'un peptide inconnu **P** a donné: Pro, Arg, Lys, Trp, Gly, Met.

Le schéma ci-dessous représente, le traitement de ce peptide par : la chymotrypsine, la trypsine, CNBr, et le réactif d'Edman.

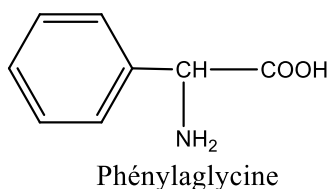


a.a. : Acide Aminé

1. Déterminer la séquence du peptide inconnu **P**.
2. Dessiner la formule développée du peptide **P**.
3. Donner les étapes les plus importantes de la synthèse du peptide **P** par la méthode de Merrifield.

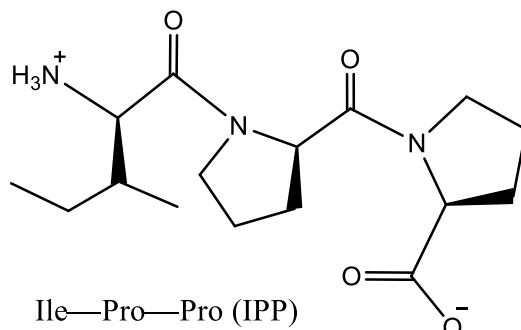
Exercice 10:

- 1) Proposer une synthèse en phase hétérogène d'un tripeptide Ala-Val-Gly à partir des trois acides aminés initiaux.
- 2) Donner une méthode de synthèse pour préparer la Phénylaglycine.



Exercice 11:

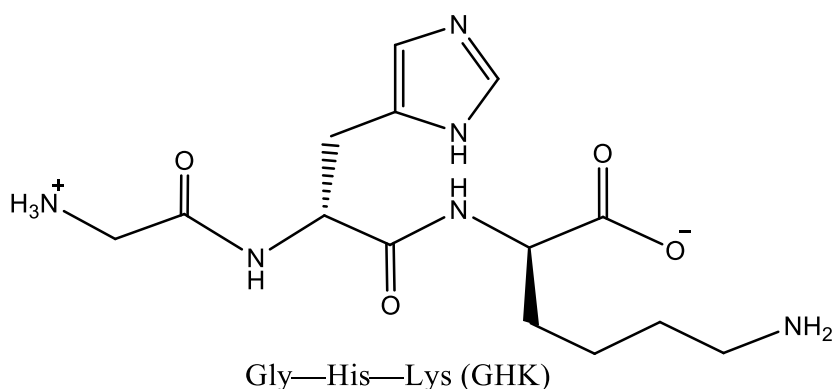
L'isoleucylprolylproline (ou IPP), un tripeptide présent dans les produits laitiers, est aussi un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). A l'aide de groupements protecteurs et du DCC comme agent de couplage, proposez une synthèse en phase homogène de l'IPP.



Exercice 12:

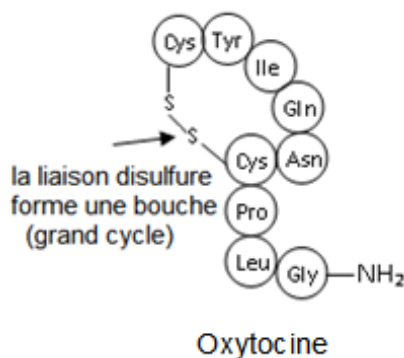
Le GHK (Gly—His—Lys), un tripeptide se liant facilement au cuivre (II) (GHK-Cu), est très utilisé dans les crèmes anti-âge.

Décrivez en détail chaque étape de la synthèse peptidique en phase solide du GHK



Exercice 13:

Donner les étapes les plus importantes de la synthèse de l'oxytocine par la méthode de Merrifield.



Exercice 14:

Soient deux acides aminés, le premier « neutres », nommé A ($C_4H_9O_3N$) et le deuxième « basiques », nommé B ($C_6H_{14}O_2N_2$) de même formule : $R-CH(NH_2)-COOH$.

1. Donner le nom et la formule développée de chacun des deux acides aminés, sachant que A possède deux carbones asymétriques ($2C^*$) et B en comporte un ($1C^*$).
2. Représenter l'acide aminé A selon la projection de Fischer
3. Écrire la forme zwitter-ion de composé A.
4. Soit les pK_a du couple acide-basique de l'acide aminé B : $pK_1 = 2,2$; $pK_2 = 9$; $pK_3 = 10,5$
 - Dessinez toutes les formes de B, et déterminez les domaines de pH dans lesquels ces formes sont prédominantes.
 - Calculer la valeur de pI pour l'acide aminé B.
5. Soit un autre acide α -aminé noté C qui appartient à la classe d'acides aminés « basiques ».
 - Donner la synthèse d'un tripeptide A-B-C en utilisant la méthode de Merrifield.
 - Déterminer le radical alkyle R de l'acide aminé C, sachant que le tripeptide synthétisé possède un cycle aromatique dans sa structure.

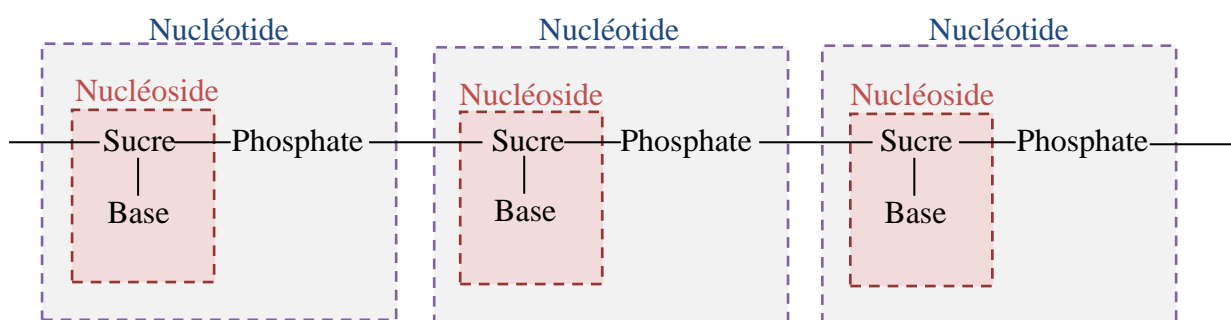
CHAPITRE III : LES ACIDES NUCLEIQUES

III.1 Constituants des acides nucléiques

Les acides nucléiques sont des molécules de l'information génétique. Au début du XXe siècle, deux types d'acides nucléiques fondamentaux avaient été identifiés :

- Acide désoxyribonucléique ADN, surtout présent dans le noyau des cellules.
- Acide ribonucléique ARN, surtout présent dans le cytoplasme des cellules.

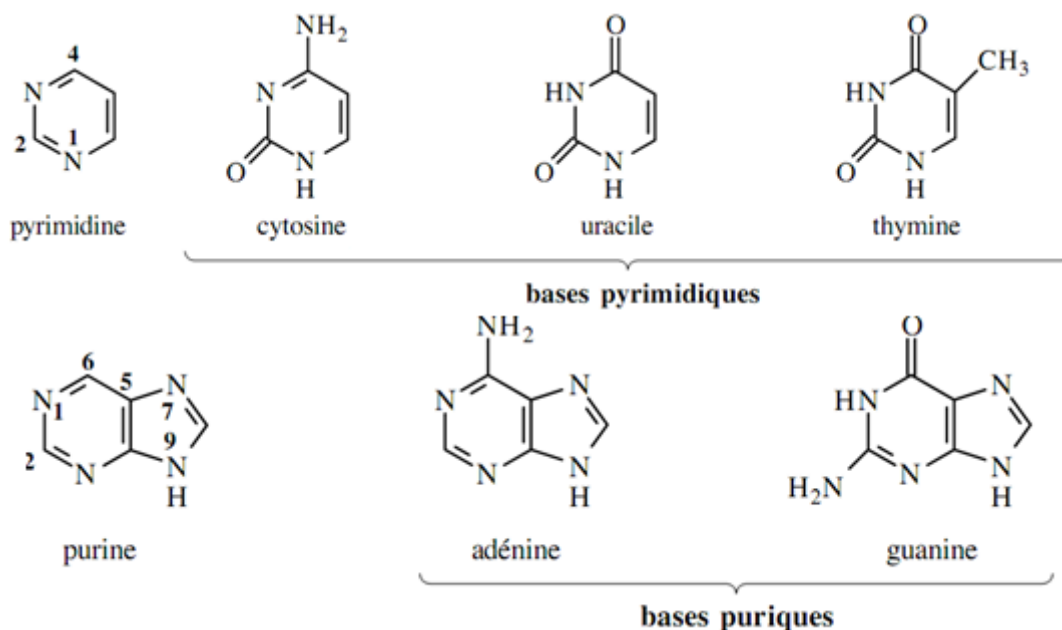
Les acides nucléiques ce sont des polymères composés d'unités élémentaires appelées nucléotide et qui sont constitués d'un nucléoside relié à un groupement phosphate. Un nucléoside est constitué d'une base azotée et d'un sucre (*monosaccharide*).



III.2 Bases azotées(ou les bases hétérocyclique)

III.2.1 Structure des bases azotées

Il y a 5 bases azotées dans les acides nucléique, trois de type pyrimidine (cytosine C, uracile U et thymine T) et deux de type purine (adénine A et guanine G).

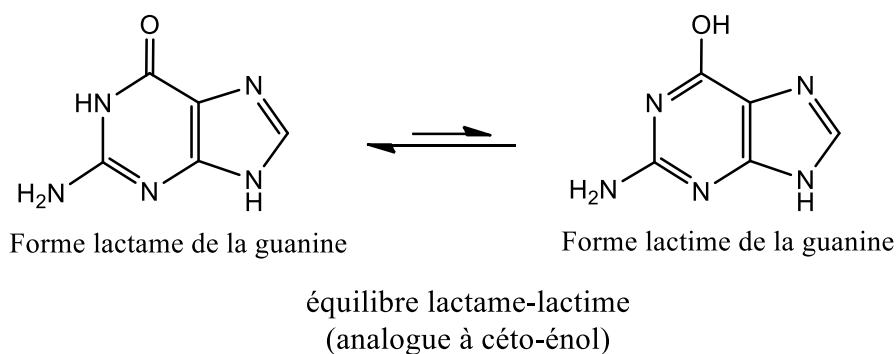


On trouve la cytosine dans l'ADN et l'ARN, l'uracile seulement dans l'ARN et thymine seulement dans l'ADN.

III.2.2 Propriétés physiques des bases azotées

Les cinq bases azotées présentées dans la section précédente sont très solubles dans l'eau, leurs points de fusion supérieurs à 300°C. La présence de liens N—H et de doublets libres d'électrons sur les atomes d'azote et d'oxygène permet la formation de ponts hydrogène.

Les bases azotées peuvent prendre plusieurs formes tautomères. A titre d'exemple, les formes tautomères de la guanine sont représentées ci-dessous.



Exercice III.1

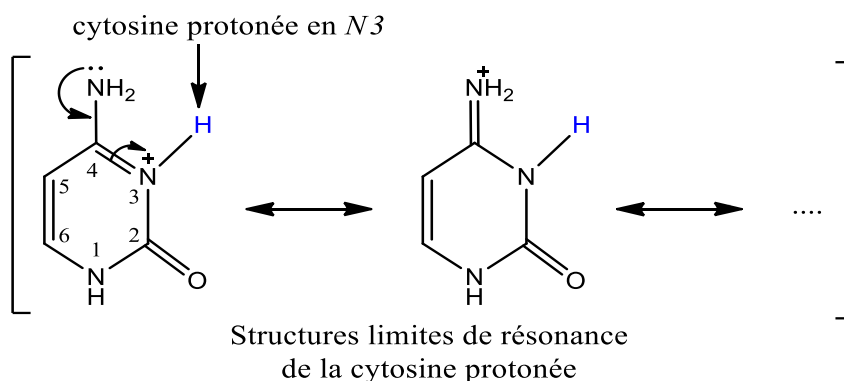
Dessinez les formes tautomères de la thymine.

III.2.3 Réactions des bases azotées

Les bases contenues dans les acides nucléiques possèdent plusieurs centres nucléophiles pouvant subir différentes transformations chimiques, notamment la protonation et l'alkylation.

III.2.3.1 Protonation

Dans le cas des bases pyrimidiques. Par exemple, la protonation de la cytosine s'effectue préférentiellement en *N3*. La stabilisation de la cytosine protonée par délocalisation de la charge positive est illustrée ci-dessous.



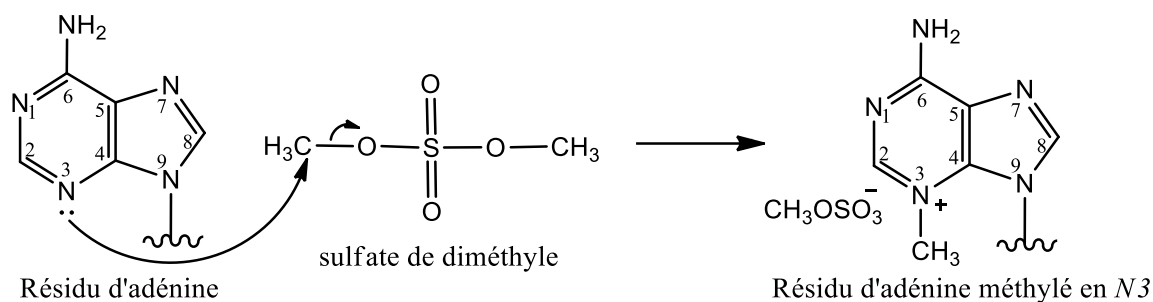
Dans le cas des bases puriques, la protonation s'effectue préférentiellement en *N1* pour l'adénine et en *N7* pour la guanine.

Exercice III.2

Quelle espèce est créée par une protonation de l'adénine en *N1* ?

III.2.3.2 Alkylation (particulièrement la méthylation)

Les sites préférentiels d'alkylation des bases azotées sont souvent similaires à leurs sites de protonation (*N3* pour la cytosine, *N1* pour l'adénine et *N7* pour la guanine). Toutefois, dans certains cas, des variations dues à divers facteurs, la réaction des acides nucléiques avec le sulfate de diméthyle ((CH₃)₂SO₄) montre que les résidus d'adénine sont méthylés en *N3* plutôt qu'en *N1*.



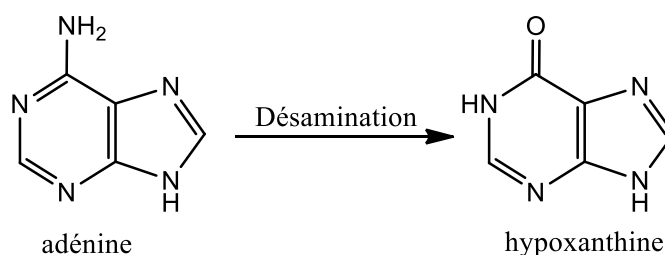
De plus, les méthylation enzymatiques peuvent aussi se produire sur d'autres sites que ceux mentionnés. Par exemple, pour les êtres vivants, les résidus de cytosine sont souvent méthylés en position 5.

Exercice III.3

Quelle espèce est créée par une méthylation de la guanine en *N7* ?

III.2.3.3 Désamination

La réaction de désamination se réalise en présence de l'acide nitreux généré, suivie de l'action de l'eau en milieu acide. Le sel de diazonium généré est ensuite traité avec l'acide hypophosphoreux. Les bases azotées comportant une fonction amine primaire de type aromatique tel que l'adénine, la guanine et la cytosine. La désamination de l'adénine en hypoxanthine est illustrée ci-dessous. La réaction s'effectue aussi par voie enzymatique dans les acides nucléiques.



Exercice III.4

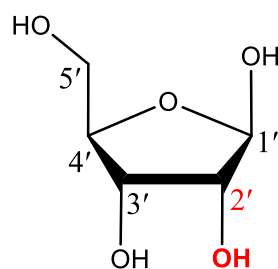
Quelle espèce est créée par la désamination:

- a) de la guanine ? b) de la cytosine ? c) de la 5-méthylcytosine ?

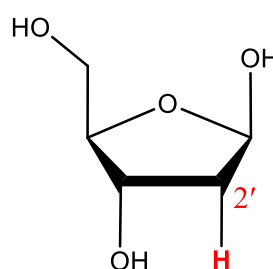
III.3 Structures des sucres (ou monosaccharide)

Les sucres impliqués dans la structure d'acides nucléiques sont des pentoses présentés sous forme cyclique.

Il s'agit du D-ribose dans le cas d'acide ribonucléique (ARN) et de son dérivé 2'-désoxy-D-ribose dans le cas d'acides désoxyribonucléiques (ADN).



ARN : β -D-ribose



ADN : 2'-désoxy- β -D-ribose

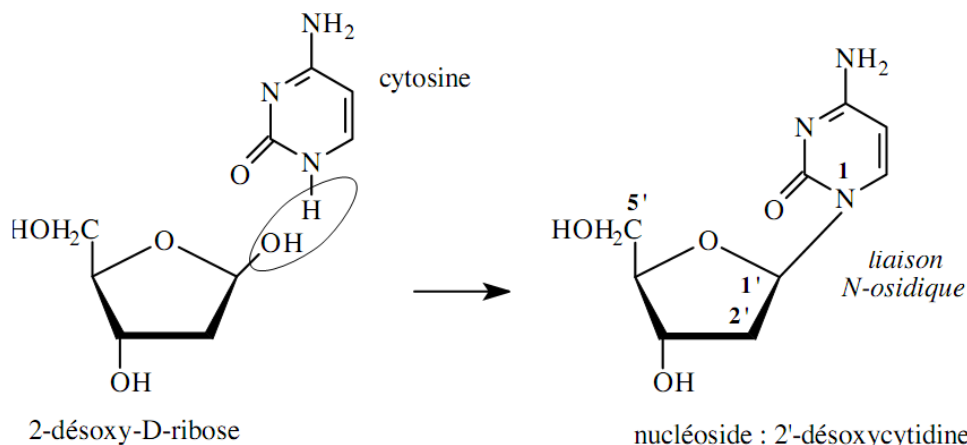
Le symbole prime (') est ajouté aux chiffres désignant les atomes de carbone du sucre pentose afin de les différencier de ceux de la base azotée.

III.4 Les nucléosides

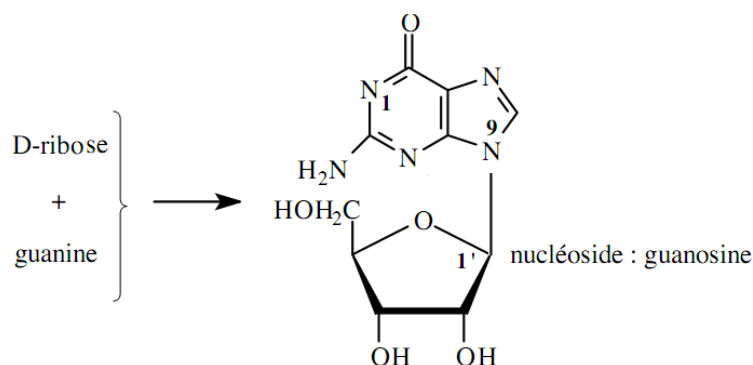
Un nucléoside résulte de la condensation d'un pentose (D-ribose ou 2'-désoxy-D-ribose) avec une base azotée par une liaison N-osidique. Cette liaison se fait entre le carbone 1' du pentose et l'azote N1 des pyrimidines ou N9 des purines.

Les nucléosides sont nommés en modifiant la terminaison de la base azotée. L'adénine, la guanine, la cytosine, la thymine et l'uracile deviennent respectivement l'**adénosine**, la **guanosine**, la **cytidine**, la **thymidine** et l'**uridine**.

➤ Cas d' une base pyrimidique :

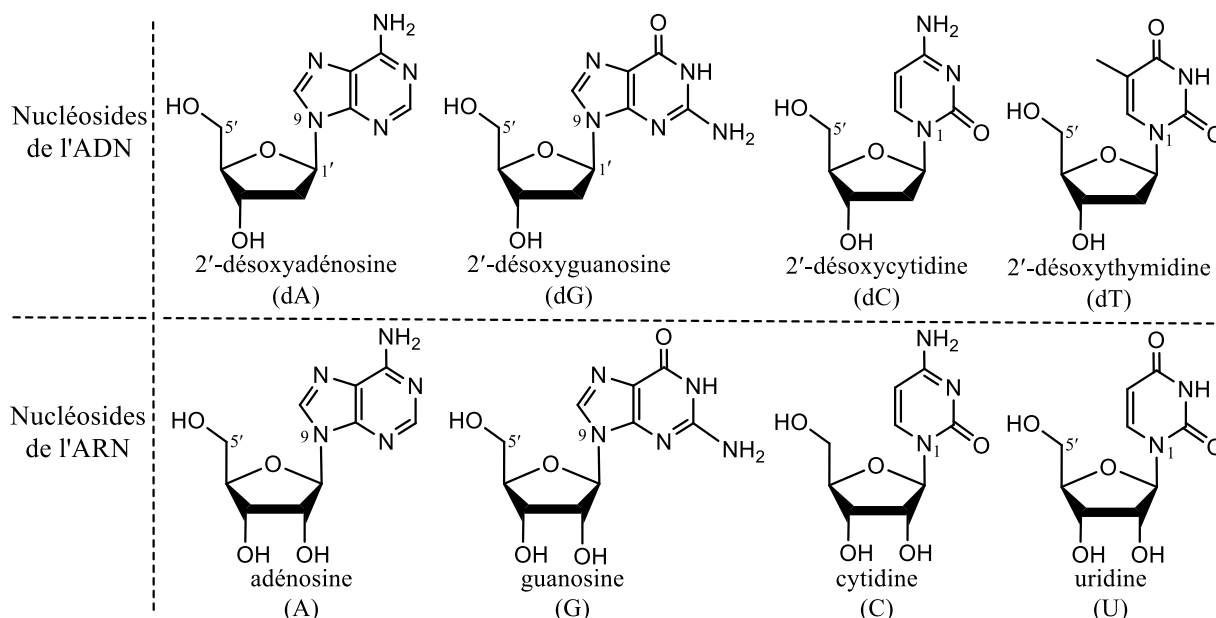


➤ Cas d'une base purique :



Les différents types de nucléoside sont :

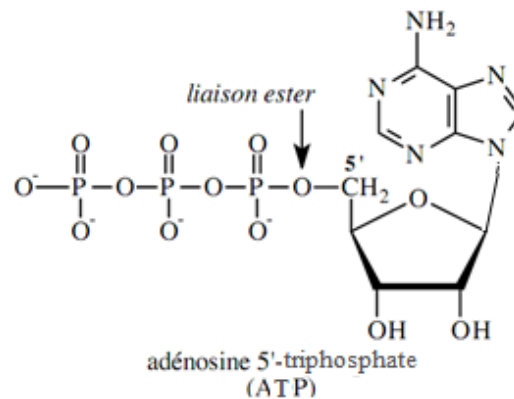
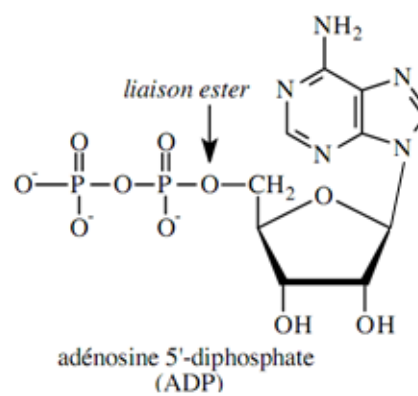
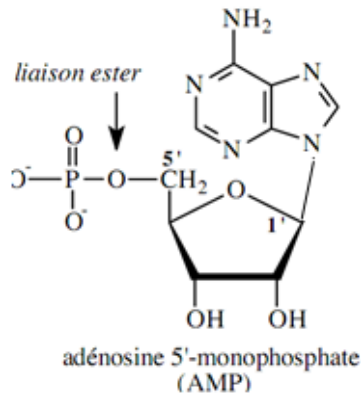
- Les ribonucléosides (le sucre + le ribose) :
- les desoxyribonucléoside (le sucre + le desoxyribose) :



Les nucléosides sont solubles dans l'eau et sont assez instables. Ils s'hydrolysent facilement en sucres et en bases azotées.

III.5 Les nucléotides

Résulte de l'estérification de l'ose (sucre) d'un nucléoside avec l'acide phosphorique H_3PO_4 (condensation alcool-acide). Un nucléotide peut aussi exister sous forme diphosphatée ou triphosphatée. Ils sont nommés en ajoutant le suffixe «-monophosphate» (MP), «-diphosphate» (DP) ou «-triphosphate» (TP). Les nucléotides peuvent subir une hydrolyse basique ou enzymatique et libérer des nucléosides ainsi qu'un ou plusieurs groupements phosphates.

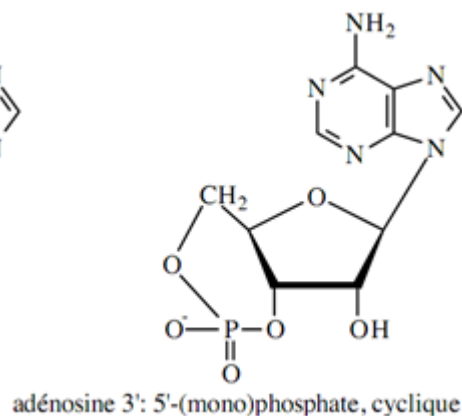
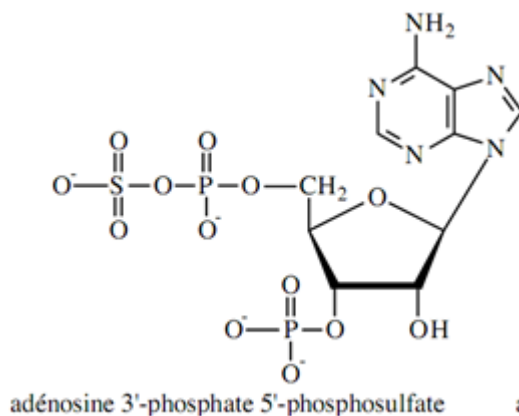


Le groupement phosphorique peut se fixer sur un quelconque OH libre de sucre, on ne peut avoir :

- ribonucléoside 5' phosphate
- ribonucléoside 3' phosphate
- ribonucléoside 2' phosphate
- desoxyribonucléoside 5' phosphate
- desoxyribonucléoside 3' phosphate

cela dépend du sucre.

On peut avoir des ribonucléosides cycliques et des desoxyribonucléoside cycliques.

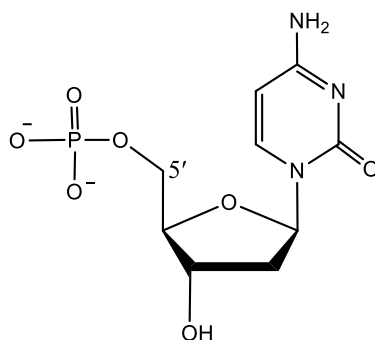


Exemple III.1

Dessinez la structure du nucléotide dCMP.

Solution

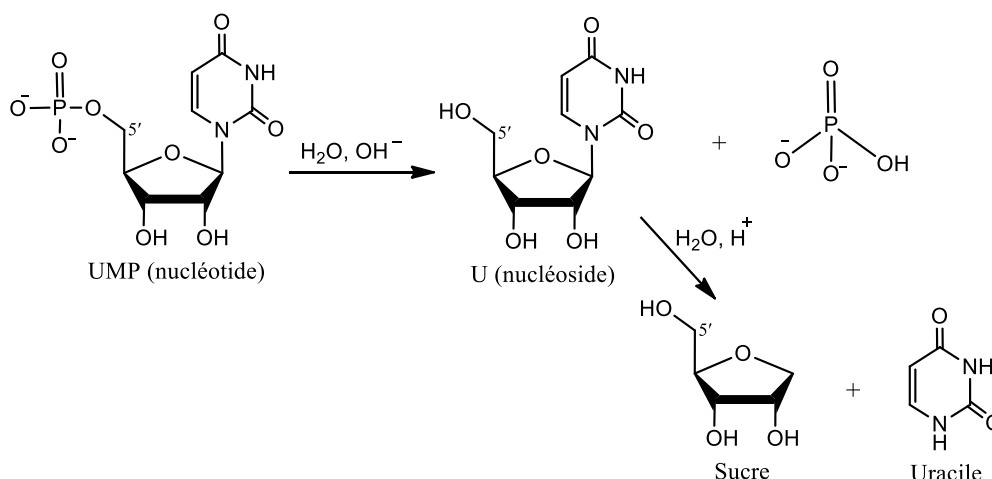
La désoxycytidine monophosphate est le nucléotide monophosphaté de la 2'-désoxycytidine (la lettre « d » précise que le sucre est le 2'-désoxy-D-ribose, et les lettre « MP » indiquent que le nucléoside est monophosphaté).

**Exemple III.2**

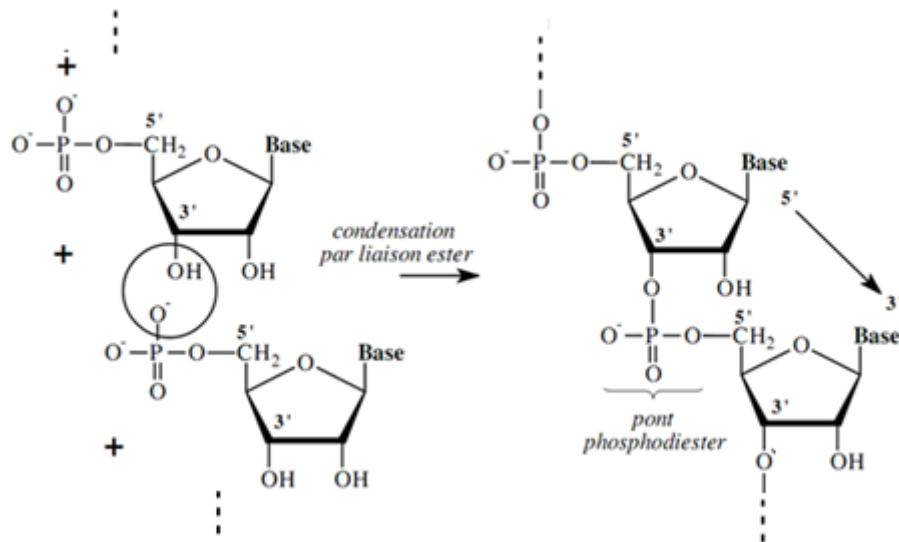
Proposez une séquence en deux étapes pour l'hydrolyse complète de l'UMP

Solution

L'uridine monophosphate peut subir une hydrolyse basique pour libérer un groupement phosphate et l'uridine (nucléoside), laquelle peut à son tour être hydrolysée (en milieu acide) pour libérer le D-ribose et la base azotée uracile



Les nucléotides sont unis les uns aux autres par une liaison phosphodiester pour donner naissance à une chaîne de plusieurs dizaines à plusieurs millions d'unités (nucléotide). Cette liaison se fait entre deux nucléotides contigus. Entre le 3'OH de l'un et le 5'phosphate de l'autre. La chaîne qui unis les nucléotides par les liaisons phosphodiester est appelée **acide nucléique**.



III.6 Acides nucléiques : ADN et l'ARN

Comme cela a été mentionné dans la section précédente, On à deux types des acides nucléiques l'ADN et l'ARN.

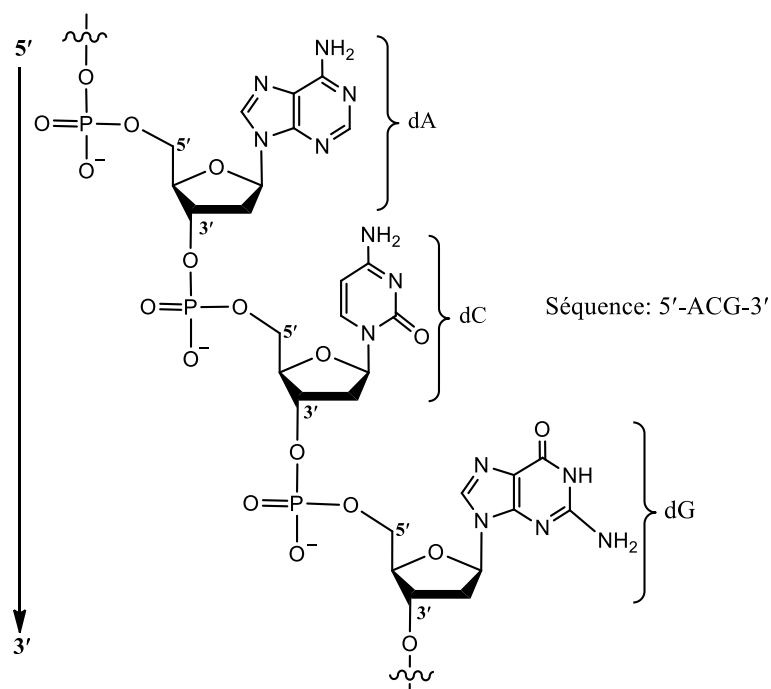
III.6.1 Acide désoxyribonucléique (ADN)

III.6.1.1 Structure primaire de l'ADN

L'acide désoxyribonucléique (ADN), est un acide nucléique, composé :

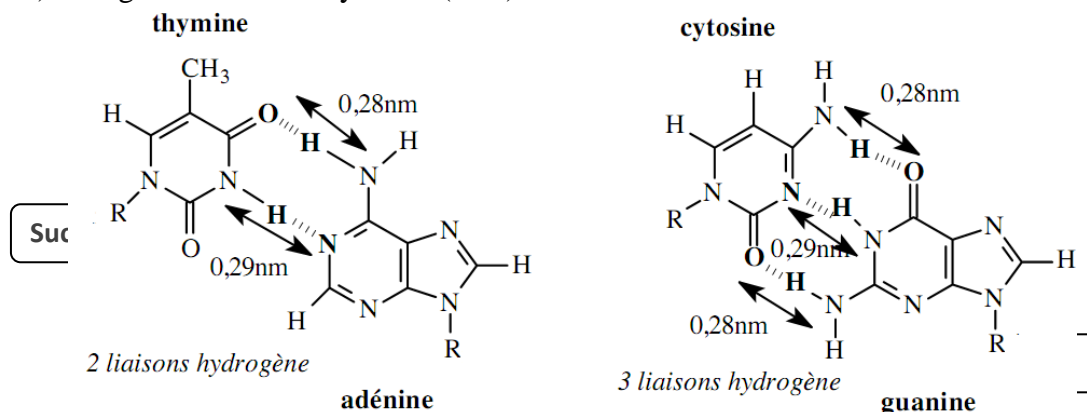
- d'un sucre qui est le 2'-désoxy-D-ribose
- et des bases : purine (adénine, guanine) et pyrimidine (cytosine, thymine).

Le schéma suivant représente un fragment (ou une séquence) d'ADN qui comporte 3 nucléotides avec des bases : adénine, cytosine et guanine. Cette séquence est appelé en abrégé 5'-ACG-3'. Par convention, la séquence commence par l'extrémité 5'.



III.6.1.2 Structure secondaire de l'ADN : la double hélice

L'ADN est constitué de deux chaînes de nucléotides appelés **brins**. Les deux brins sont enroulés en forme d'**hélice** par des liaisons hydrogène entre les bases azotées. Des chercheurs ont mis en évidence la complémentarité des bases azotées : l'adénine avec la thymine (A-T) et la guanine avec la cytosine (G-C).



Les deux brins d'ADN enroulés sont **antiparallèles**, c'est-à-dire qu'ils vont dans des directions opposées (l'un en direction 5'→3' et l'autre en direction 3'→5'). La figure 1 représente la structure secondaire de l'ADN.

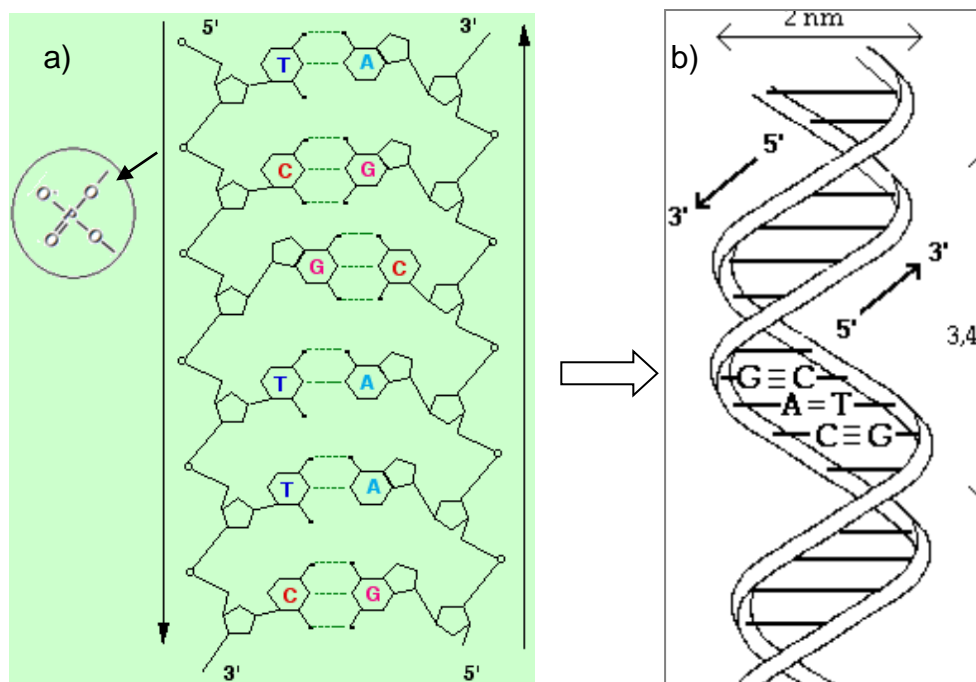


Figure 1 : Structure secondaire en double hélice de l'ADN. a) Modèle simplifié, b) Modèle tridimensionnelle

Exercice III.5

Proposez une structure pour les composés suivants.

a) dinucléotide GC de l'ADN (5'→3') ;

b) trinucéotide AUC de l'ARN (5'→3')

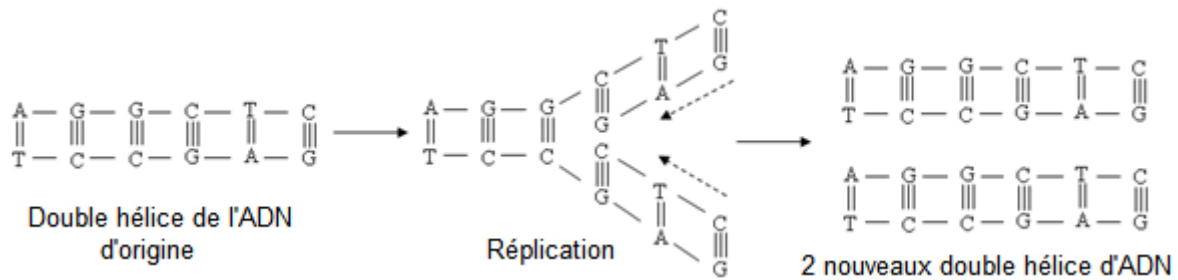
Exercice III.6

Un brin d'ADN comporte la séquence suivante : 5'-CGCTTAATGA-3'.

Quelle sera la séquence du brin complémentaire? Précisez sa direction.

III.6.1.3 La réplication de l'ADN

Lors de la réplication de l'ADN, les brins se séparent et un nouveau brin de structure complémentaire croît le long de chacun d'eux. De cette façon, on obtient deux nouvelles doubles hélices identiques à partir de la double hélice d'origine.



Chacune des deux molécules d'ADN nouvellement formées sera constituée d'un ancien brin « **brin parental** » et d'un nouveau brin « **brin fils** ». Ce processus est qualifié de **semi-conservateur**.

Le processus de réplication de l'ADN est représenté ci-dessus. Il commence par la séparation des deux brins parentaux par l'action de diverses protéines. Par la suite, un enzyme l'ADN polymérase catalyse la formation de deux nouveaux brins (brins fils). La synthèse du brin en croissance s'effectue un nucléotide à la fois, dans le sens 5'→3', ce qui implique qu'un brin est synthétisé en continu, alors que l'autre est synthétisé par fragments, au fur et à mesure que les brins d'ADN se séparent. Ces fragments sont ensuite réunis par une enzyme appelée « ADN ligase » (figure 2).

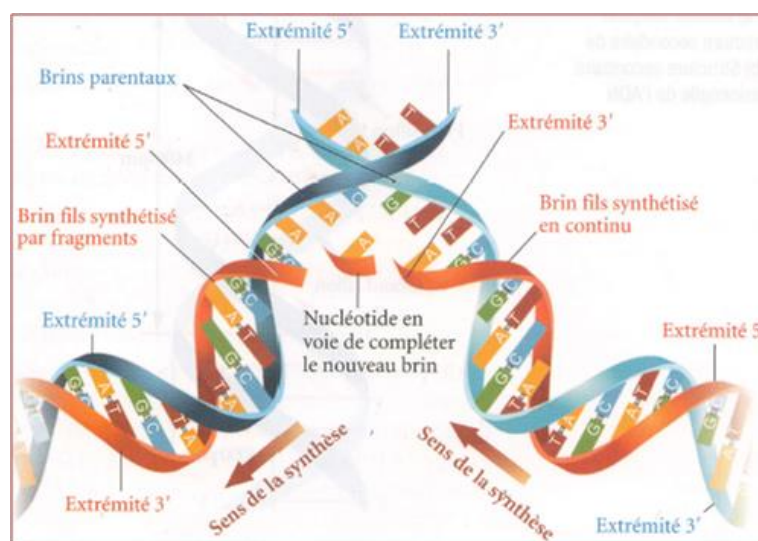


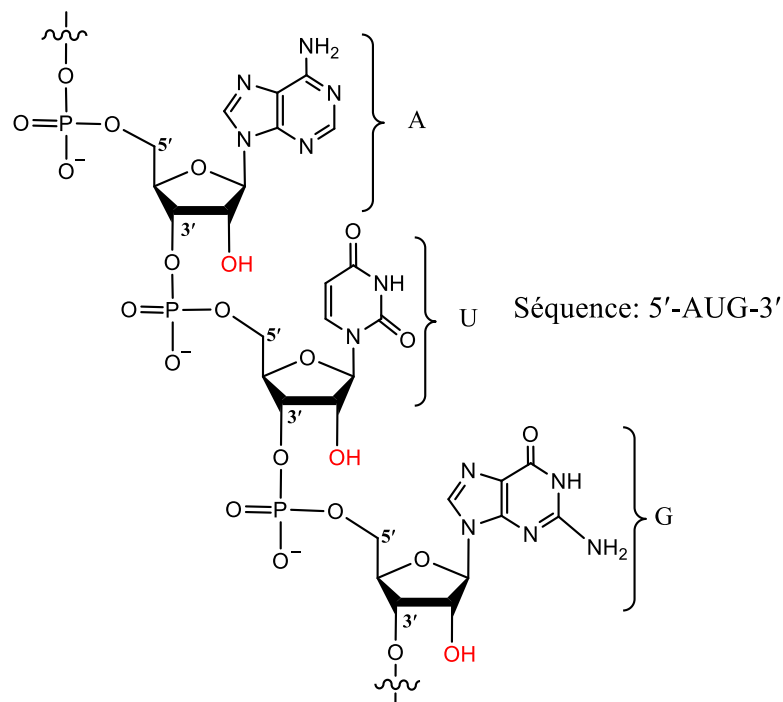
Figure 2 : Rplication de l'ADN

III.6.2 Acide ribonucléique (ARN)

III.6.2.1 Structure de l'ARN

L'ARN ou acide ribonucléique diffère de l'ADN par 3 caractéristiques :

- le sucre est le D-ribose (par la présence d'un groupement OH en 2' du ribose).
- la base thymine est remplacée par l'uracile.
- les chaînes sont simples contrairement à L'ADN où elles sont doubles.



Les cellules contiennent des quantités beaucoup plus importantes d'ARN que d'ADN : les différents types d'ARN qui s'y côtoient servent à transcrire l'information codée dans la séquence primaire de l'ADN en structure primaire de peptides et de protéines. Il existe 3 grandes familles d'ARN dans les cellules:

- les ARN messagers (ARNm) qu'ils sont responsable de la transcription génétique et de la synthèse des protéines
- les ARN de transfert (ARNt) portent des acides aminés et permettent leur incorporation dans les protéines
- les ARN ribosomiques (ARNr) entrent dans la composition des ribosomes, avec les protéines ribosomiques.

III.6.2.2 Transcription : biosynthèse de l'ARN

L'ARN est synthétisé dans le noyau de la cellule, à partir de la molécule d'ADN, qui est catalysée par l'ARN-polymérase. La transcription commence par l'ouverture et le déroulement d'une portion de la molécule d'ADN. Au fur et à mesure de sa progression le long de l'ADN, l'**ARN-polymérase** incorpore des nucléotides présents dans le milieu cellulaire. Cette

incorporation s'effectue par complémentarité des bases azotées avec l'un des brins de la molécule d'ADN : l'adénine (A) se place en face de la thymine (T) et l'uracile (U) se place en face de l'adénine (A), la cytosine (C) se place en face de la guanine (G).

Le brin d'ARN synthétisé est complémentaire du brin antisens d'ADN, et il est identique au brin sens (codant) d'ADN, à l'exception des nucléotides uraciles (U) qui remplaceront les nucléotides thymines (T) de l'ADN.

L'ARN-polymérase se déplace toujours dans le même sens sur un brin et dans le sens opposé sur l'autre brin. Elle se détache sur un site présentant des caractéristiques particulières signalant la fin du gène. Ensuite, lorsque l'ARN-polymérase s'est détachée, les deux brins d'ADN s'associent de nouveau au fur et à mesure de l'avancé de l'enzyme, et se retrouvent comme ils étaient avant la synthèse d'ARN (figure 2). L'ARN ainsi synthétisé porte le nom d'**ARN messenger**.

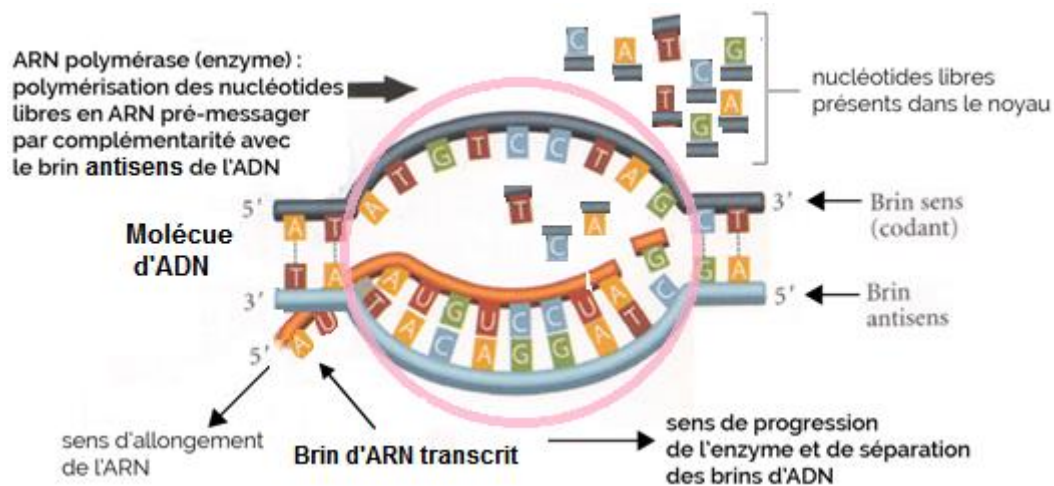


Figure 2 : Transcription de l'ADN en ARNm

Exemple III.3

Quelle séquence d'ARNm sera synthétisée à partir du fragment d'ADN suivant :

5'-AATCGTACCT-3' ?

Solution

L'ARNm est synthétisé à partir du brin complémentaire d'ADN, et les T sont remplacés par des U.

Brin d'ADN original (brin sens) : 5'-AATCGTACCT-3'

Brin d'ADN complémentaire (brin antisens) : 3'-TTAGCATGGA-5'

Brin d'ARNm : 5'-AAUCGUACCU-3'

La séquence transcrite est donc exactement la même que celle du fragment d'ADN original, à l'exception des U qui remplacent les T.

Exercice III.7

Quelle séquence d'ARNm sera synthétisée à partir du fragment d'ADN suivant :

5'-TTCGAACGT-3' ?

Exercice III.8

Un fragment d'ARNm comporte la séquence suivant :

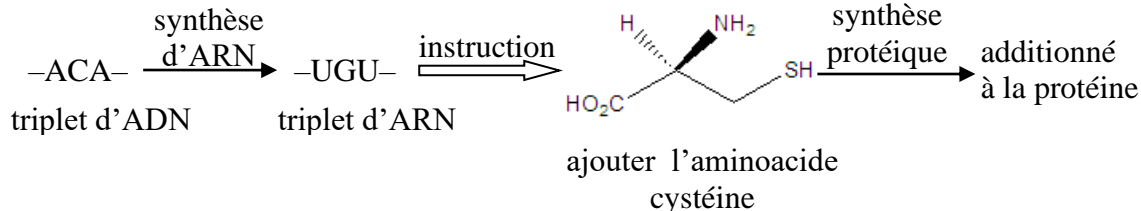
5'-CUUAGUAC-3'. À partir de quelle séquence d'ADN original ce fragment a-t-il été synthétisé ?

III.7 Code génétique et biosynthèse des protéines

Au début L'ADN sert à construire un brin complémentaire d'ARN, puis ce dernier informe la cellule sur la synthèse des protéines en utilisant des codes à trois nucléotides appelé triplet ou codon pour indiquer les différents aminoacides.

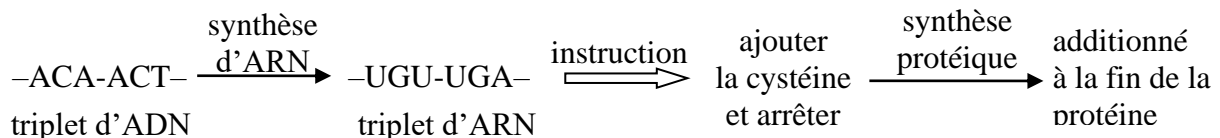
Par exemple :

- le code UGU de l'ARN dit à la cellule ajoute une molécule de cystéine à la protéine que l'on est en train de construire.



- le code UGA dit à la cellule arrête la protéine à cet endroit

- un morceau d'ARN lu UGU-UGA produit une protéine dont l'extrémité est une molécule de cystéine.



Comme il y a 4 bases A, G, C et U dans l'ADN, donc $4^3 = 64$ codons utilisant chacun trois bases et qu'il n'y a que 20 acides aminés, plusieurs codons peuvent correspondre au même acide aminé (tableau1).

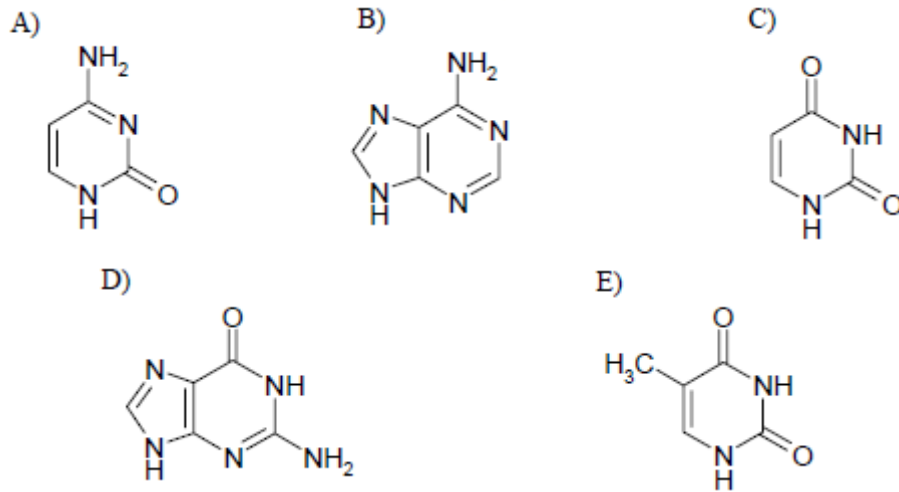
Tableau 1 : Code générale-Traduction des codons de l'ARNm en acides aminés

Première base (5')	Deuxième base				Troisième base (3')
	U	C	A	G	
U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	U
	UUC } Phe	UCC } Ser	UAC } Tyr	UGC } Cys	C
	UUA } Leu	UCA } Ser	UAA } Arrêt	UGA Arrêt	A
	UUG } Leu	UCG } Ser	UAG } Arrêt	UGG Trp	G
C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U
	CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg	C
	CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Gln	CGA } Arg	A
	CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Gln	CGG } Arg	G
A	AUU } Ile	ACU } Thr	AAU } Asn	AGU } Ser	U
	AUC } Ile	ACC } Thr	AAC } Asn	AGC } Ser	C
	AUA } Ile	ACA } Thr	AAA } Lys	AGA } Arg	A
	AUG Met	ACG } Thr	AAG } Lys	AGG } Arg	G
G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U
	GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gly	C
	GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gly	A
	GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gly	G

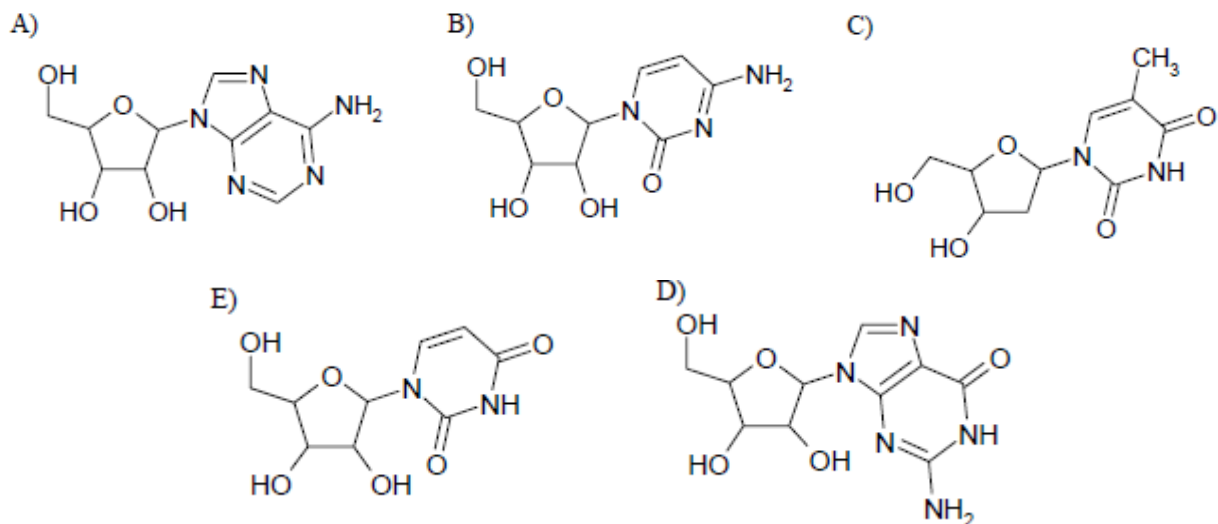
Exercices supplémentaire

Exercice 1 :

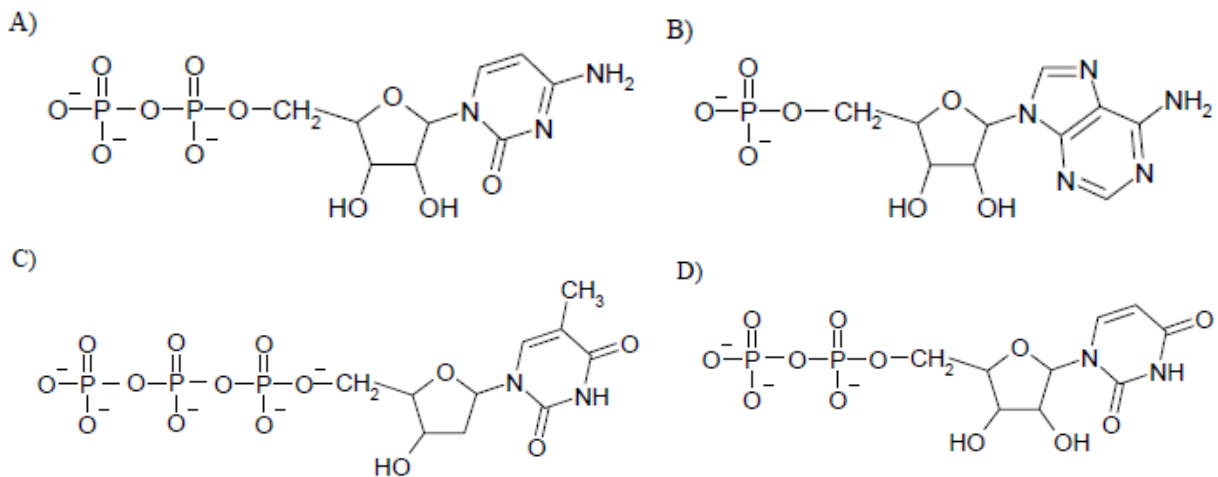
1- Identifiez les bases azotées suivantes



2- Identifiez les nucléosides suivants



3- Nommez les nucléotides suivants



Exercice 2:

Proposez une structure pour les nucléotides suivants.

- a) UMA b) dGDP

Exercice 3:

Dessinez une forme tautomère pour :

- a) l'uracile; b) l'adénine; c) la cytosine

Exercice 4 :

Dessinez la structure du produit obtenu par la méthylation par voie chimique des bases azotées suivantes.

- a) adénine; b) cytosine; c) guanine

Exercice 5:

Quels sont les produits obtenus après l'hydrolyse complète du nucléotide d'TDP ?

Exercice 6:

Dessinez la structure des dinucléotides suivants.

- a) C-A de l'ADN b) G-U de l'ARN

Exercice 7:

Écrire la formule développée de l'ATP en solution à pH 7. En déduire sa charge globale à ce pH.

Exercice 8:

Calculer le poids moléculaire moyen d'un résidu nucléotidique dans l'ADN. On supposera que les quatre résidus nucléotidiques existent en quantités équimolaires.

Données : Guanine : 151 g/mol; Cytosine : 111 g/mol; Thymine : 126 g/mol; Adénine : 135 g/mol; Désoxyribose : 134 g/mol; Acide phosphorique : 98 g/mol

Exercice 9:

Soit un ADN double brin de masse moléculaire $4,5 \cdot 10^6$ daltons. Calculer le nombre de paires de bases, la longueur, le nombre de tours d'hélice de cette molécule d'ADN. On donne : pas

de l'hélice d'ADN = 3,4 nm ; nombre de pb par tours d'hélice = 10 ; masse moléculaire moyenne d'un nucléotide = 308 Da

Exercice 10:

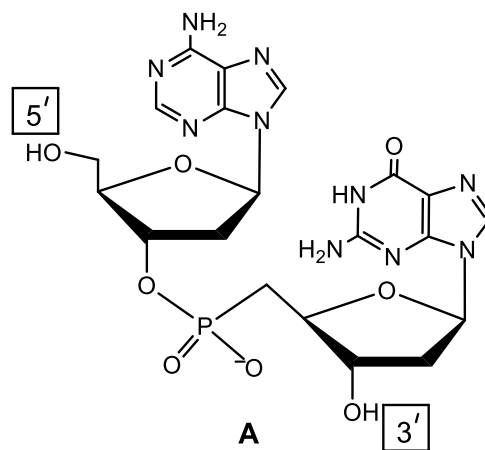
La composition, en bases, d'ADN d'origines différentes a été mesurée à 2% près.

ADN	%A	%C	%G	%T
A	21	28	29	22
B	23	24	28	35
C	18	31	32	19
D	33	17	18	32

- Calculer les rapports A/T et G/C pour chacun de ces ADN. Quelle remarque vous suggère les résultats obtenus ? Que peut-on en conclure quant à la structure des différents ADN ?
- Calculer le rapport (A+T)/(G+C) de chacun des ADN ci-dessous. Ce rapport est-il utilisable pour caractériser une espèce d'ADN parmi d'autres ?

Exercice 11:

A. Soit la molécule organique A suivante :



- Identifier les bases azotées présentes dans la structure A
- Indiquer les extrémités 5' et 3' de la molécule A

B. La séquence d'un ADN bicaténaire (double brin), correspondant à un gène, est partiellement reportée ci-dessous.

5' ATACGGGATCCGAGCTCTCGATCGTCTGCAGAAATTCC 3'

- Ecrire la séquence et l'orientation du second brin de ce fragment.
- Donner le brin complémentaire d'ARN.

Exercice 12:

a. Soit la séquence du brin d'ADN suivant :

5' CCTATGACTTGTTCACATCTAGACTCACGTAGTTG 3'

Ecrire la séquence du brin d'ADN complémentaire.

b. Parmi les trois brins ci-dessous, lequel est complémentaire de 5'AGCT 3'. En déduire deux caractéristiques principales des chaînes d'ADN.

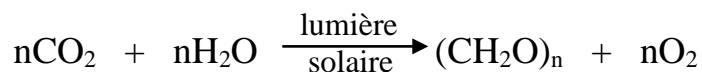
1) 5' AGCT 3' 2) 5' TCGA 3' 3) 5' GACT 3'

CHAPITRE IV : LES GLUCIDES

IV.1 Définition

Les **glucides** sont des composés organiques naturels ou artificiels constitués principalement de carbone, d'hydrogène et d'oxygène. Ils sont également appelés " *Hydrate de carbone* " ou " *Carbohydrates* " à cause de leur formule brute : $C_n(H_2O)_n$ ou $(CH_2O)_n$.

Les glucides se forment à partir de CO_2 et H_2O présents dans l'atmosphère.



IV.2 Classification

Les glucides sont classés en deux grandes catégories : *oses* et *osides*.

A- Les oses (ou sucres):

Les **oses**, ou *monosaccharides* : sont les plus simples des glucides. Ce sont des composés comportant de 3 à 8 atomes de carbone, des fonctions alcools et une fonction *aldéhyde* ou *cétone*.

Selon la longueur de la chaîne carbonée, ce sont des *trioses* (3c), *tétraoses* (4c), *pentoses* (5c), *hexoses* (6c)....

Selon la fonction aldéhyde ou cétone qu'ils comportent, on les appelle aldoses ou cétones.

Si l'on veut indiquer tout à la fois, (la nature de la fonction carbonyle et la longueur de la chaîne carbonée), on dit par exemple : *aldopentoses*, *cétopentoses*, *aldohexoses*, *cétohexoses*.....

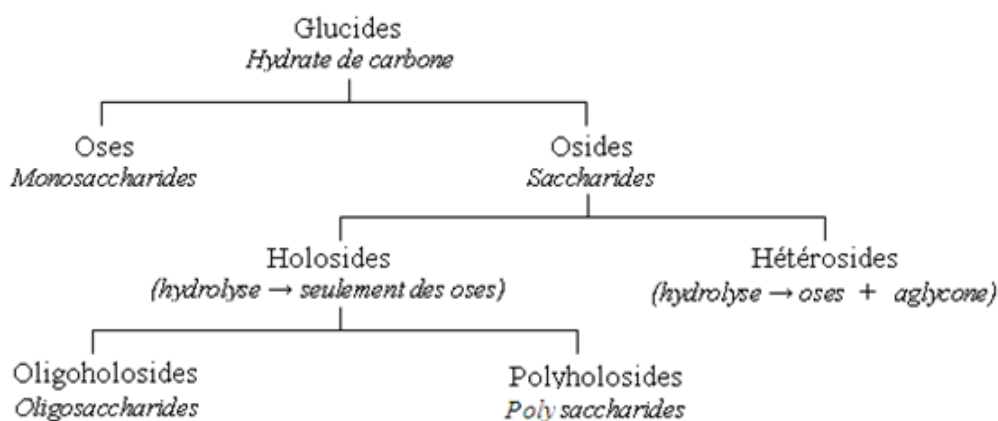
B- Les osides :

Les osides résultent de la condensation des molécules d'oses et di-fois de substance non glucidique appelés " *aglycones* ". Ces derniers sont aussi divisés en deux groupes : les *holosides* et les *hétérosides*.

- Les *holosides* : sont des osides qui par *hydrolyse* ne libèrent que des *oses*

- Les *hétérosides* : ce sont les osides qui libèrent par hydrolyse des *oses* et un ou plusieurs substances *aglycones*.

En fonction du nombre de molécules d'oses (poids moléculaire), on divise les holosides en *oligoholosides* et *polyholosides*.



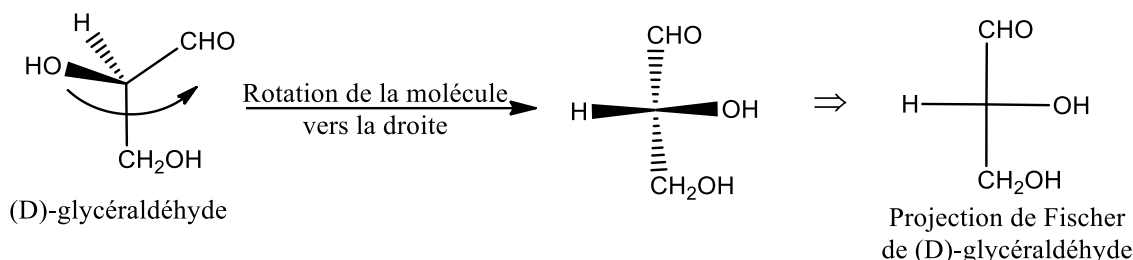
IV.3 Structure des oses

IV.3.1 Forme ouverte des sucres et projection de Fischer

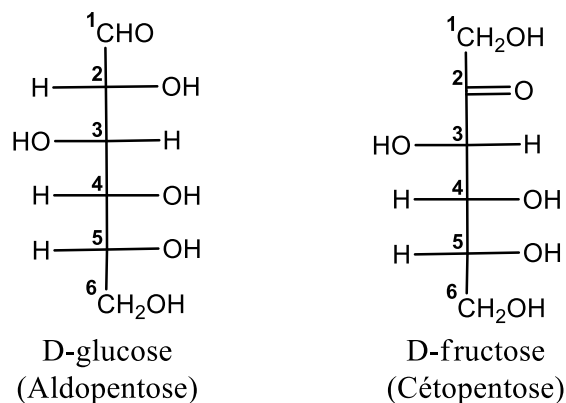
Les monosaccharides sont habituellement représentés par des projections de Fischer. Cette représentation consiste qu'on dispose :

- la chaîne principale verticalement, le carbone le plus oxydé en haut.
- les substituants horizontaux vers l'avant du plan.
- les substituants verticaux vers l'arrière de plan.

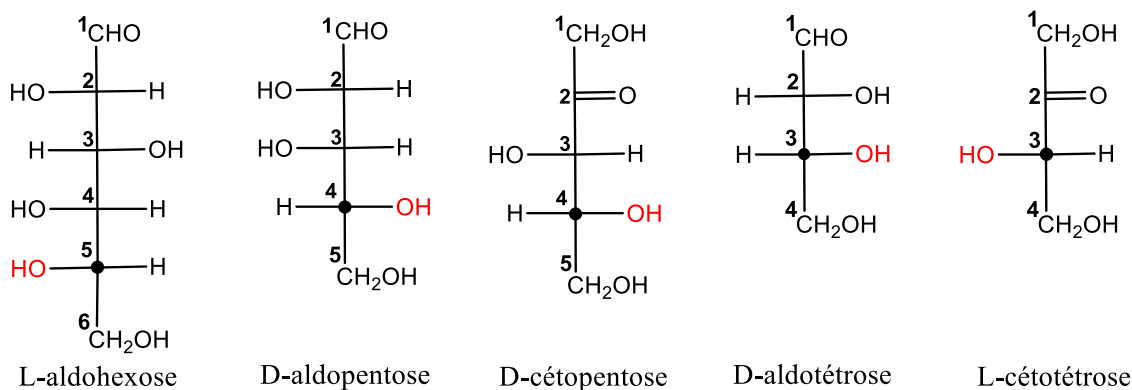
Le glycéraldéhyde est un aldotriose peut exister sous forme de deux énantiomères R ou S. par exemple en pivotant le (D)-glycéraldéhyde de façon à orienter la fonction OH à droite et vers l'avant, la projection de Fischer est obtenue comme suit :



La projection de Fischer pour les monosaccharides glucose (aldohexane) et le fructose (cétohexose) est représentée comme suit :

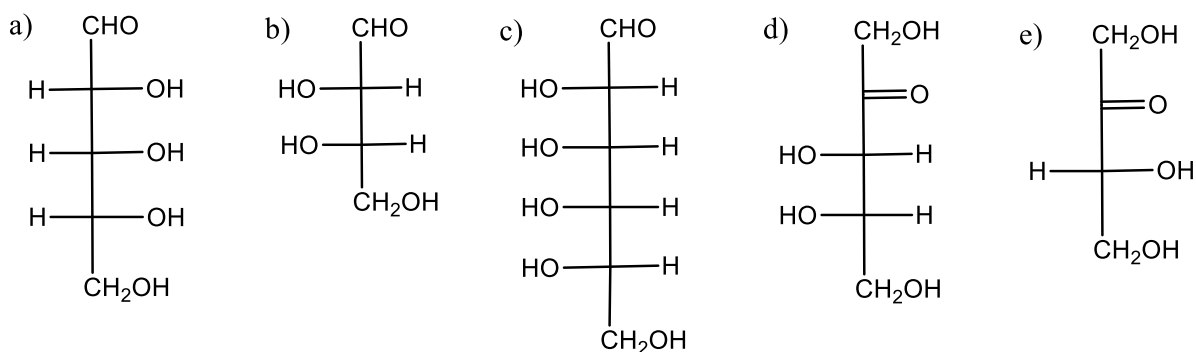


Il est facile de déterminer la configuration D ou L d'un monosaccharide à partir d'une projection de Fischer. Si le OH de l'avant-dernier carbone de la chaîne est à droite, la configuration est D. Si le OH est à gauche, la configuration de ce monosaccharide est L. Quelques exemples de monosaccharides de configuration D ou L sont représentés ci-dessous.

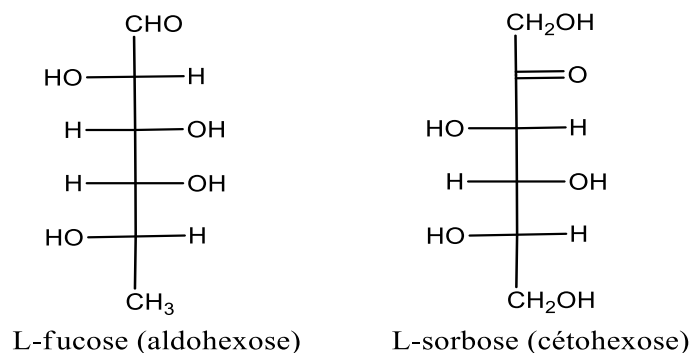


Exercice IV.1

Nommez les monosaccharides suivants en utilisant le nom général qui précise la fonction carbonylée, le nombre de carbones et la configuration D ou L.



La majorité des sucres produits par la nature sont de configuration D. il n'existe que de rares exceptions dont la configuration naturelle est L, par exemple le L-fucose et le L-sorbose.



Les structures de tous les aldoses de la série D sont présentées dans la figure 1.

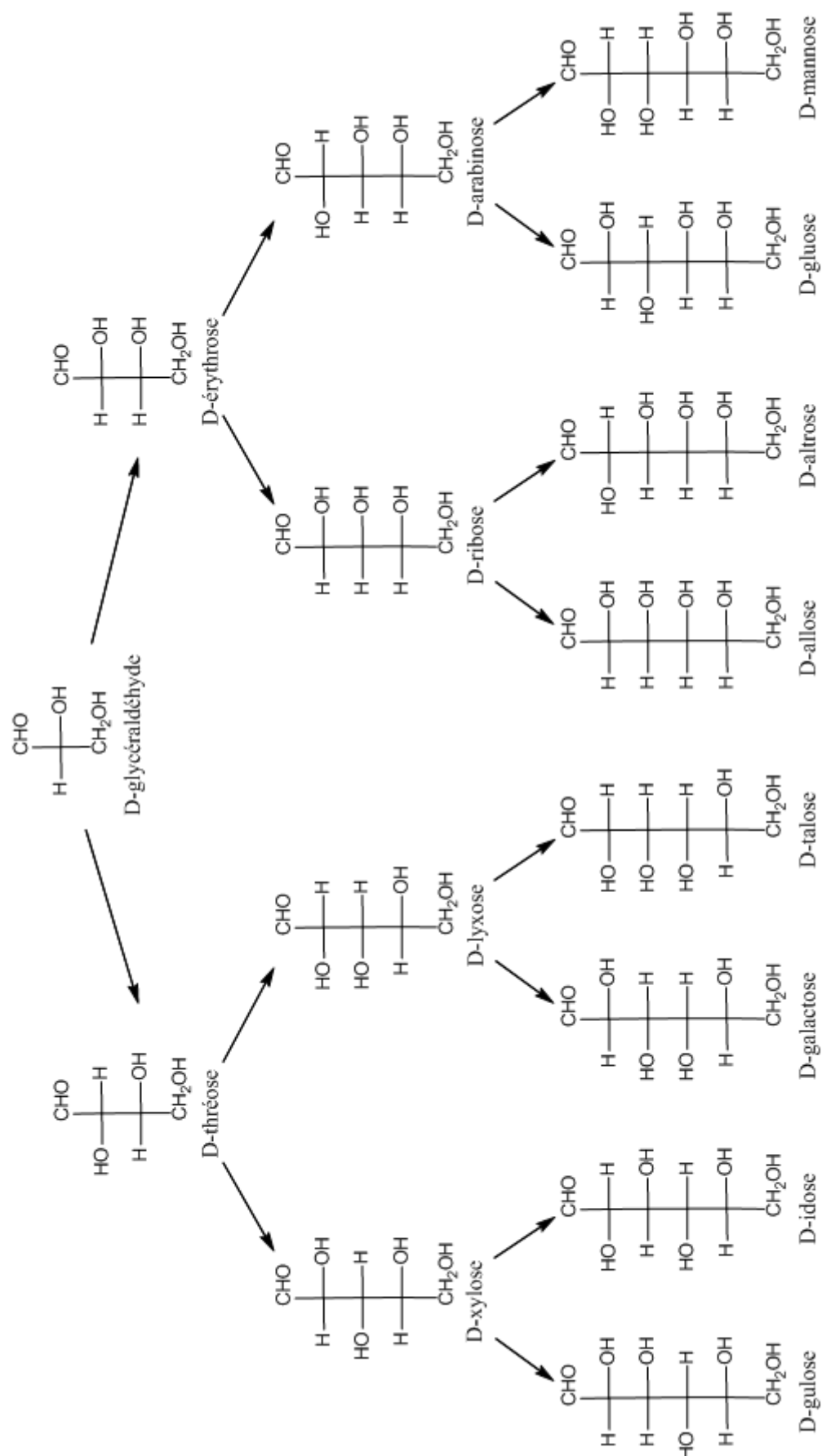


Figure 1 : La structure des aldoses de la série D

Les structures des cétooses de la série D sont présentées dans la figure 2.

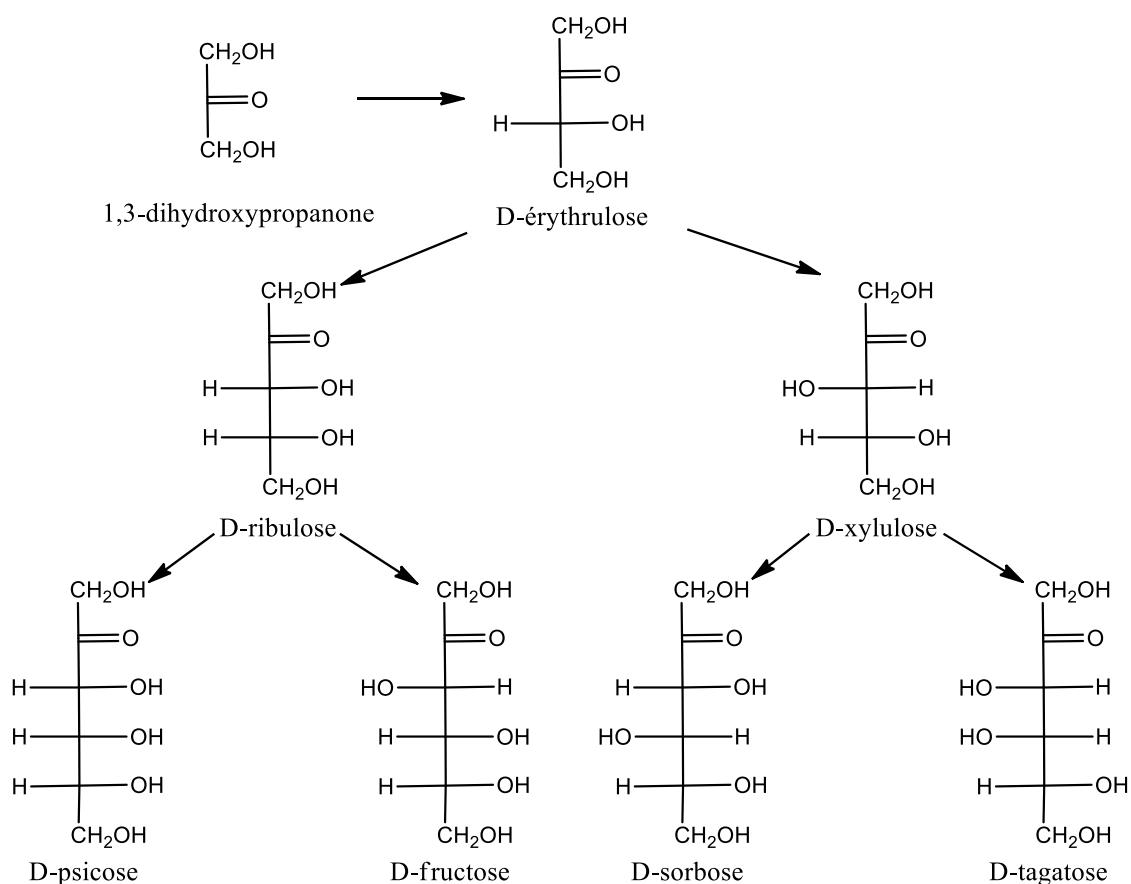


Figure 2 : Cétooses de la série D

Les aldoses et les cétooses possédant le même nombre de carbones sont des *isomères de fonction*. Les sucres de chaque série d'aldoses ou de cétooses ayant le même nombre de carbones (P. ex. les aldohexoses) sont des *stéréoisomères*. Pour les stéréoisomères on a les *énantiomères* et les *diastéréoisomères*. Les diastéréoisomères qui ne diffèrent que par la configuration d'un seul centre asymétrique sont des *épimères*.

Exercice V.2

Dessinez et nommez les paires D/L pour les monosaccharides suivants.

- a) galactose b) ribose c) fructose d) ribulose

Exercice V.3

Quelle est la relation la plus précise (énantiomères, diastéréoisomères, épimères, isomères de fonction, aucune relation) entre les sucres suivants ?

- a) D-glucose et L-galactose
b) D-ribose et D-fructose
c) D-glucose et D-mannose

IV.3.2 Forme cyclique des sucres (hémiacétalique)

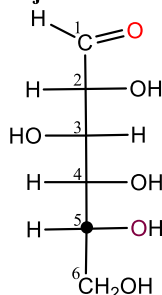
La forme cyclique résulte de l'addition d'une molécule d'un alcool sur une fonction aldéhyde ou une cétone.

IV.3.2.1 Représentation de Haworth

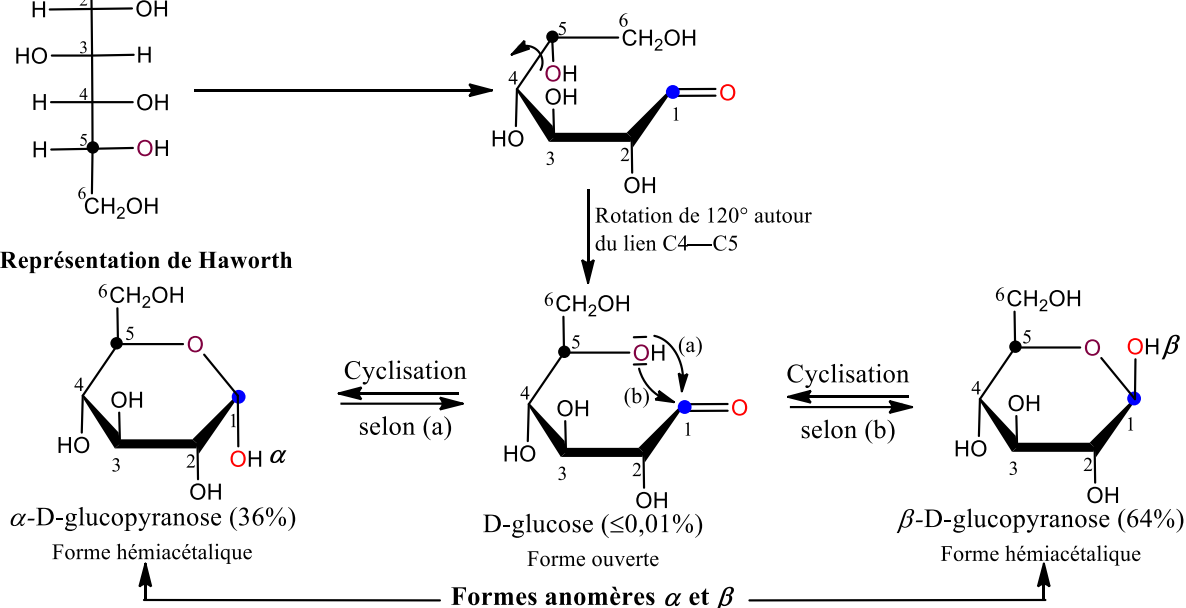
➤ Cas du D-glucose

La cyclisation du glucose est obtenue par attaque de l'hydroxyle (OH) en position 5 sur le carbonyle en 1 (voir schéma)

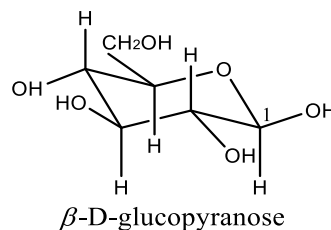
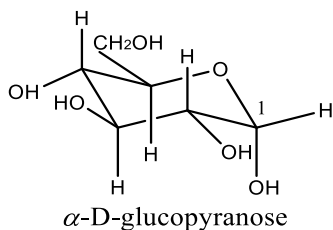
Projection de Fischer



Représentation de Haworth



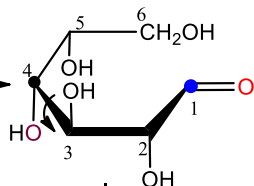
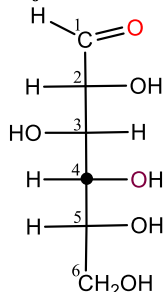
Après cyclisation on obtient deux stéréoisomères. On les désigne par α (OH vers le bas) et β (OH vers le haut), et on les appelle *formes anomères*. Le carbone 1 est appelé *carbone anomère* et la représentation des 2 formes cycliques est appelé *représentation de Haworth*. La forme cyclique à six chaînons se nomme pyranose, alors que celle de à cinq chaînons se nomme furanose. La forme cyclique de type pyranose pour le D-glucose est nommé D-glucopyranose (α / β). La géométrie réelle de ces 2 cycles à six atomes est très voisine de celle du cyclohexane.



On remarque que la forme β est plus stable que la forme α , car tous les substituants sont en position équatoriale.

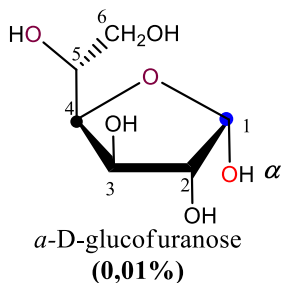
Le D-glucose peut aussi se former par la cyclisation du OH en C4 sur la fonction aldéhyde en C1, créant un cycle à cinq chaînons nommé D-glucofuranose (α / β). L'anomère α représente 0,01% et l'anomère β représente 0,1% par rapport à la forme ouverte de glucose.

Projection de Fischer

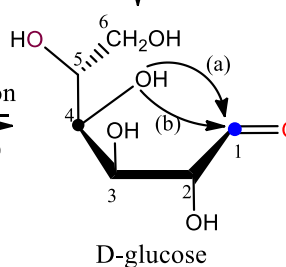


Rotation de autour
du lien C3—C4

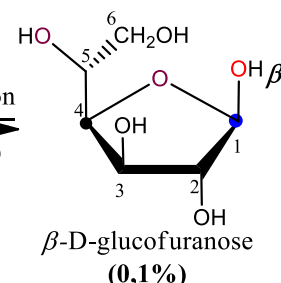
Représentation de Haworth



Cyclisation
selon (a)



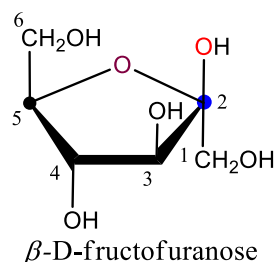
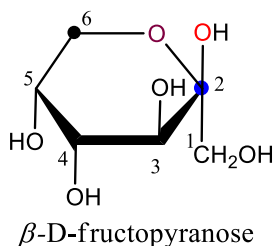
Cyclisation
selon (b)



Formes anomères α et β

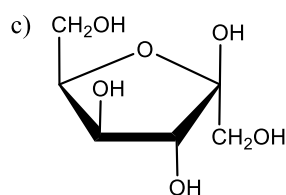
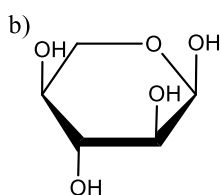
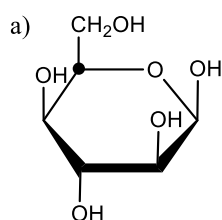
➤ Cas du D-fructose

Le fructose peut exister sous une forme cyclique à 5 atomes (fructofuranose) ou à 6 atomes (fructopyranose). Les pourcentages des ces formes furanose (α et β), et pyranose (α et β) sont (5%/20%) et (2%/73%) respectivement. Les représentations de Haworth du β -(D)-fructopyranose et du β -(D)-fructofuranose sont données ci-dessous.



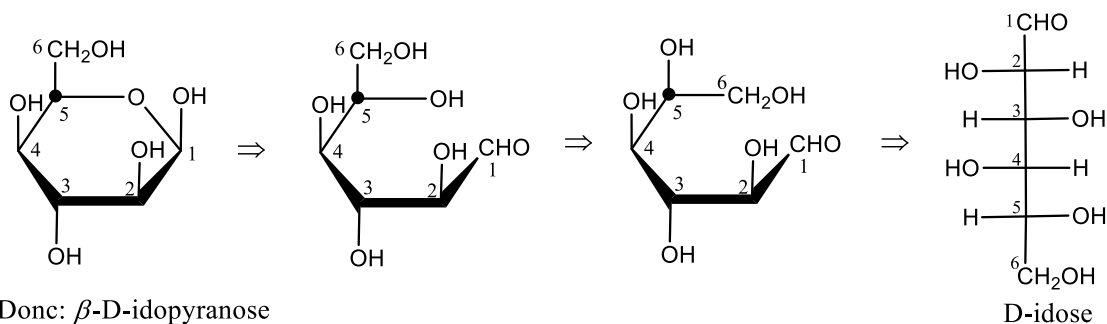
Exemple IV.1

Nommez les monosaccharides suivant :

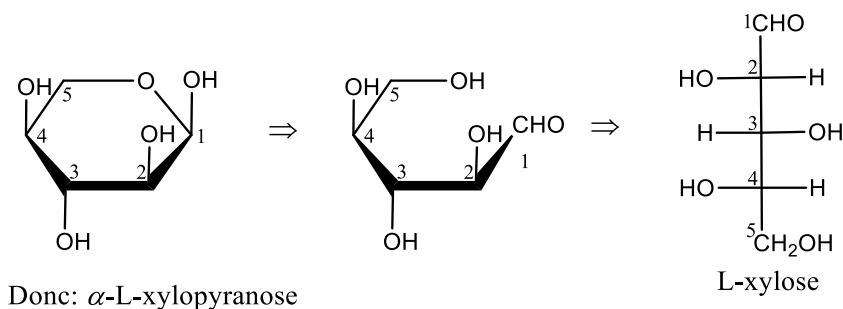


Solution

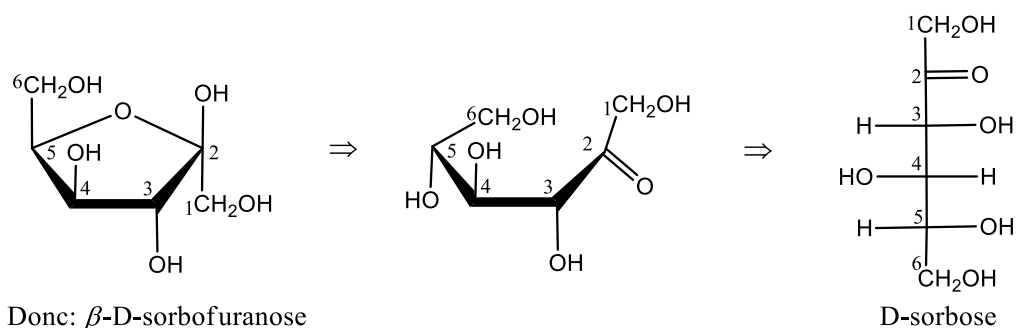
a) Ce sucre est un aldohexose (6C, fonction hémiacétale en C1) de configuration D (le -CH₂OH en haut) et de forme pyranose (cycle à six chaînons), et il montre l'anomère β (OH en haut dans la série D). La transformation vers la projection de Fischer permet de trouver le nom de l'aldose, le D-idose.



b) Ce sucre est un aldopentose (5C, fonction hémiacétale en C1) de configuration L (l'avant-dernier OH est sur le C4 et pointe en haut, donc à gauche en Fischer) et de forme pyranose (cycle à six chaînons), et il montre l'anomère α (OH en haut dans la série L). La transformation vers la projection de Fischer donne le L-xylose.



c) Ce sucre est un cétohexose (6C, fonction hémiacétale en C2) de configuration D (-CH₂OH en haut) et de forme furanose (cycle à cinq chaînons), et il montre l'anomère β (OH en haut dans la série D). La transformation vers la projection de Fischer donne le D-sorbose.

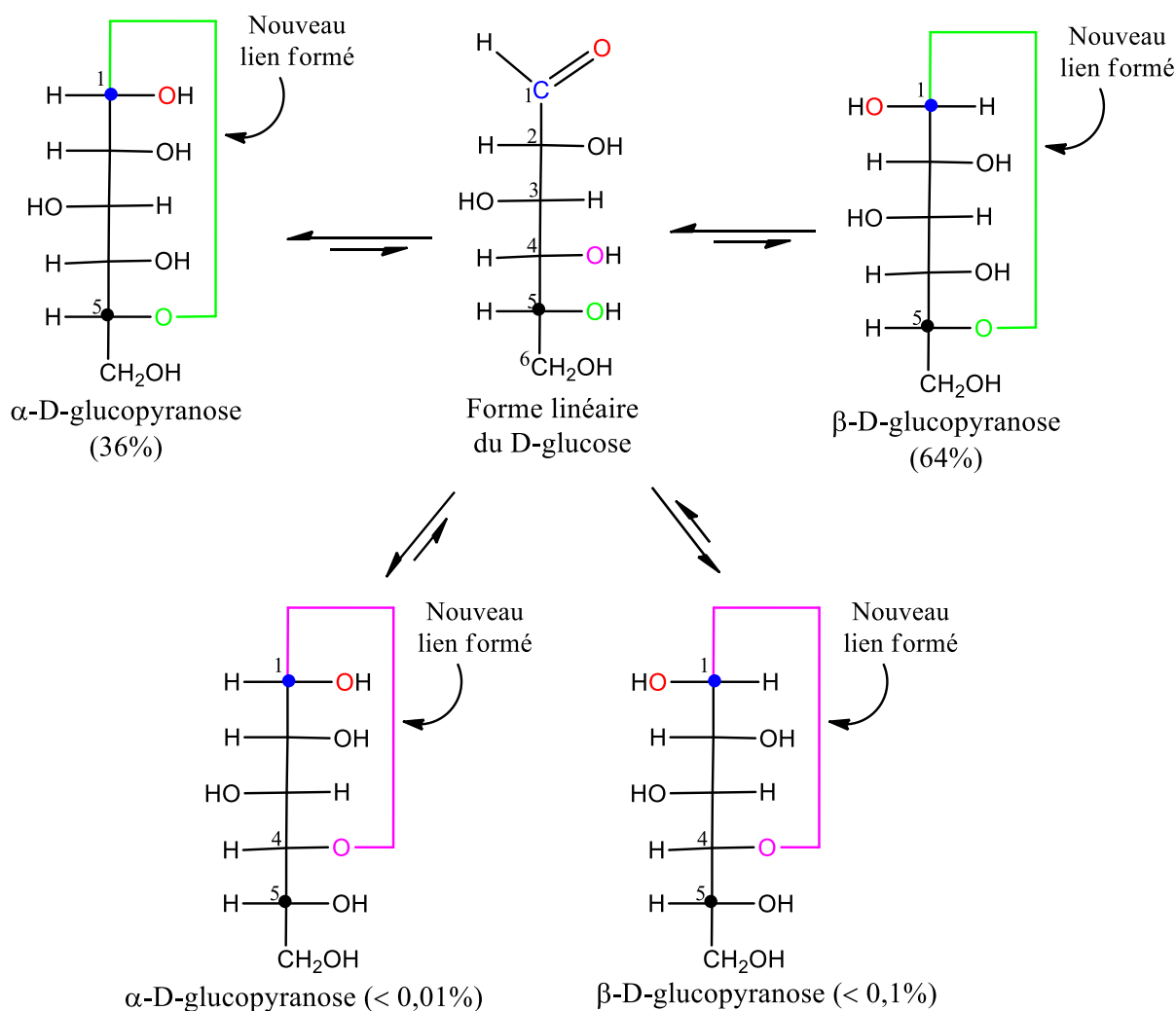
**Exercice IV.4**

a) En partant du D-ribose, illustrez la formation des hémiacétals cycliques de type pyranose en projections de Haworth (épimères α et β).

b) En partant du D-fructose, illustrez la formation des hémiacétals cycliques de type pyranose en projections de Haworth (épimères α et β).

IV.3.2.2 Représentations de Tollens :

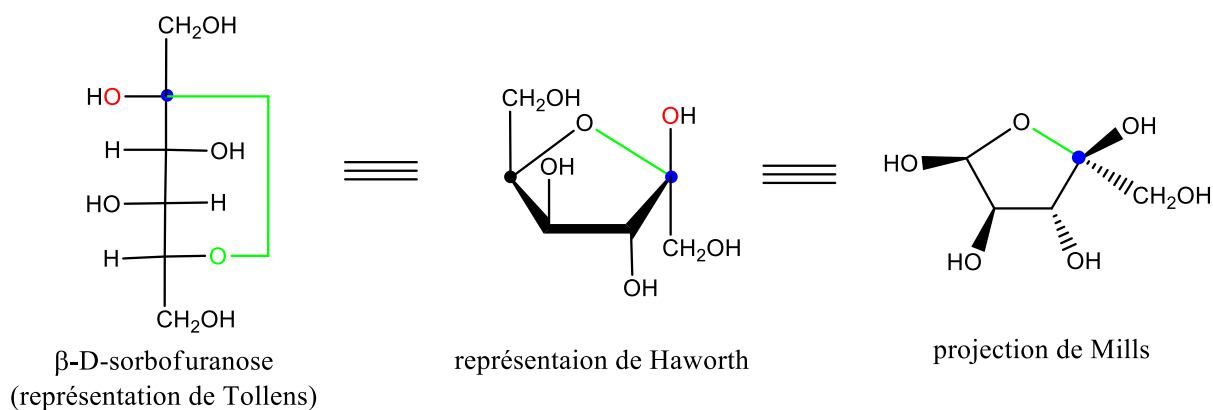
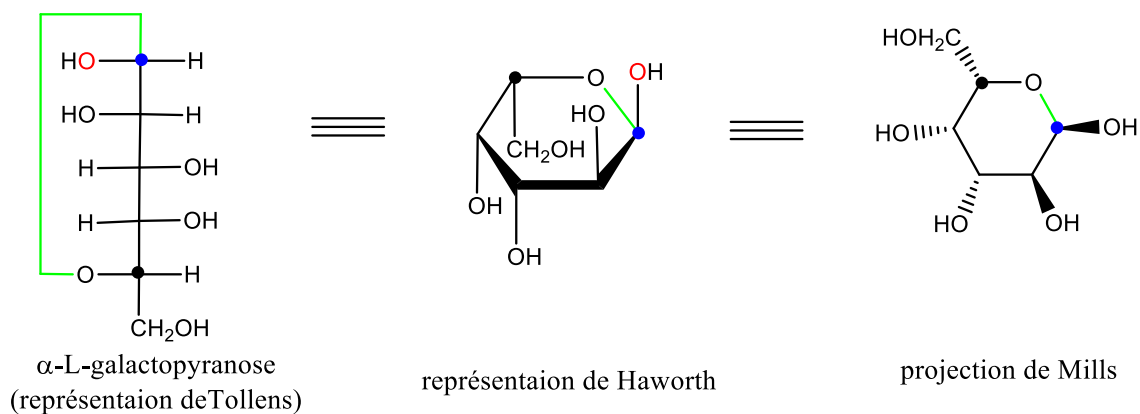
En partant de la projection de Fischer du D-glucose, l'attaque de la fonction OH en C5 sur la fonction aldéhyde en C1 forme un hémiacétal cyclique à six chaînons, soit un pyranose. Cette cyclisation s'indique sur la projection de Fischer en reliant les deux fonctions avec un trait « à angle droit » (les sommets ne sont pas des atomes de carbone). La projection de Fischer cyclique appelée **représentation de Tollens**.



Une cyclisation peut aussi se faire par l'entremise du OH en C4 sur la fonction aldéhyde (en C1), créant cette fois-ci un hémiacétal cyclique à cinq chaînons (furanose).

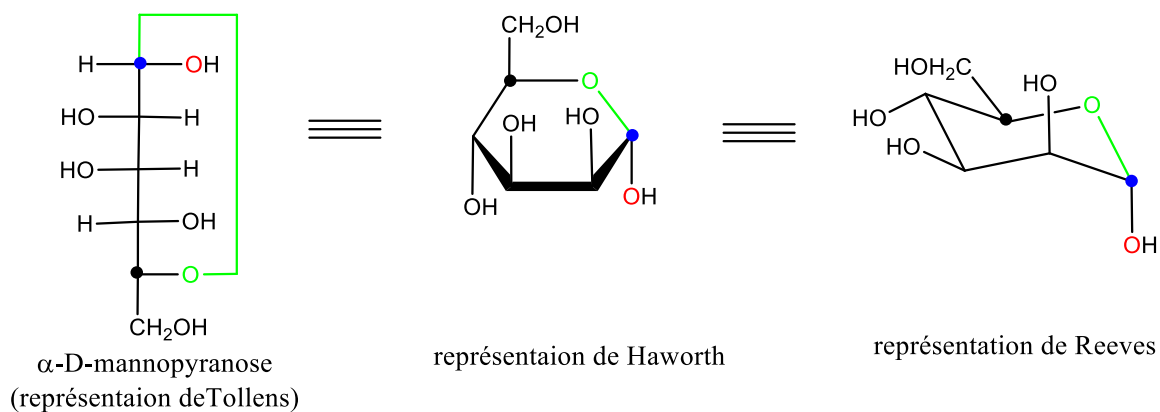
IV.3.2.3 Projection de Mills

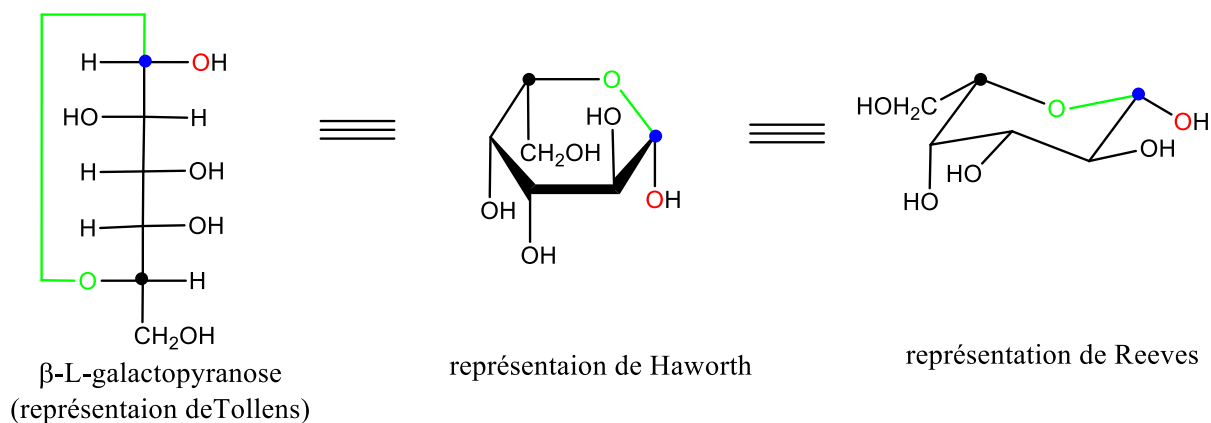
Celle-ci est simplement une projection de Haworth vue de haut. Le cycle est représenté dans un même plan (celui de la feuille), et l'atome d'oxygène est placé en haut à droite. Les substituants sur le cycle pointent soit vers le haut (trait gras) ou vers le bas (trait hachuré).



IV.3.2.4 Représentation de Reeves

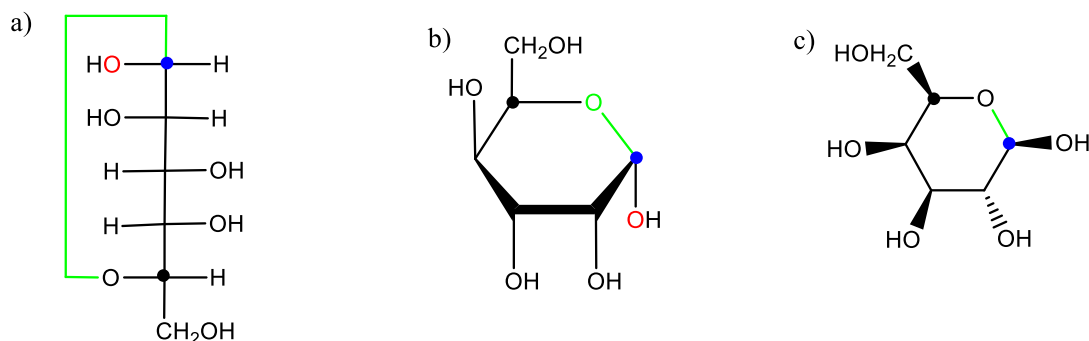
La représentation de Reeves et aussi appelée « représentation conformationnelles » consiste à représenter les cycles sous leur conformation la plus stable. Les cycles à six chaînons adoptent une conformation chaise, alors que les cycles à cinq chaînons adoptent une conformation enveloppe, le groupement CH_2OH doit être placé en position équatoriale (à cause de son encombrement stérique). Le CH_2OH pointe vers le haut pour les composés de série D, et vers le bas pour ceux de série L.





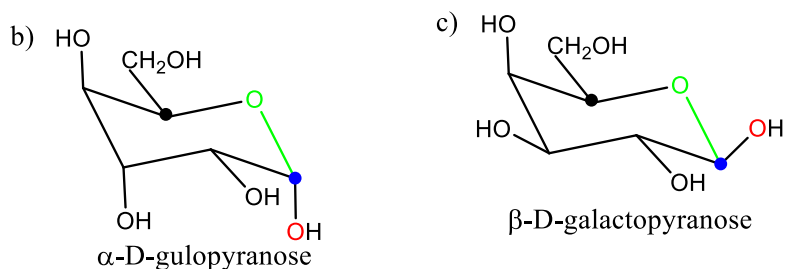
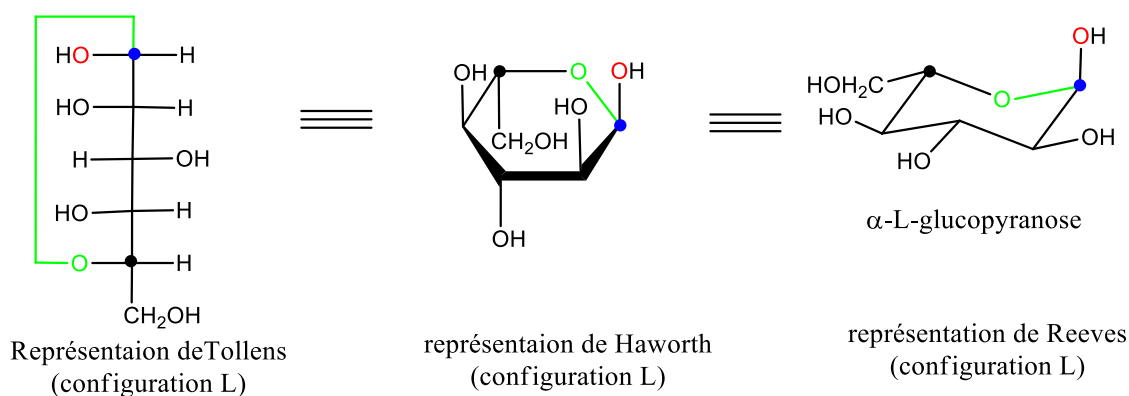
Exemple IV.2

Nommez les monosaccharides suivants et dessinez-les en représentation de Reeves.



Solution

a) Ce monosaccharide est de configuration L. il faut d'abord transformer la représentation de Tollens en représentation de Haworth (configuration L), puis en représentation de Reeves (configuration L).



Exercice IV.5

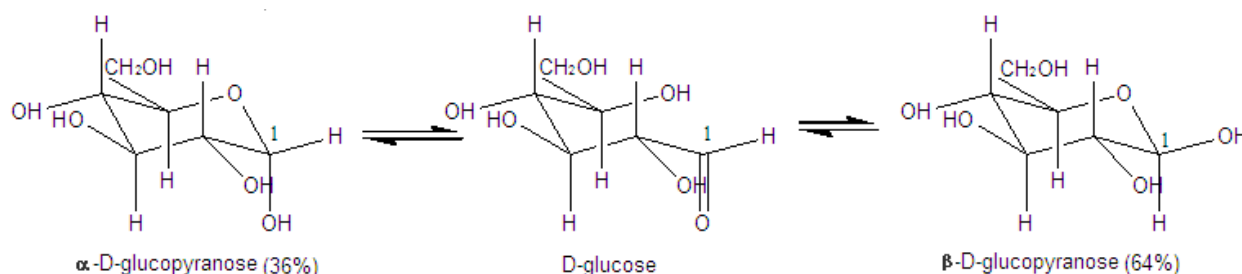
Dessinez la représentation de Tollens, de Haworth et de Reeves (lorsqu'il s'agit d'un cycle à six chaînons) et la projection de Mills des monosaccharides suivants.

a) α -D-lyxopyranoseb) β -L-psicopyranosec) β -D-xylofuranose**IV.4 Mutarotation des sucres**

Les deux glucopyranoses α et β peuvent être isolés à l'état cristallisé, et leurs pouvoirs rotatoires spécifiques sont différents : $[\alpha]_{\text{(forme } \alpha)} = +113^\circ$, $[\alpha]_{\text{(forme } \beta)} = +19^\circ$.

On constate que lorsque chacun de ces anomères est mis en solution, le pouvoir rotatoire change et se stabilise après quelques heures à la valeur de $+52^\circ$.

Ce phénomène, appelé mutarotation, résulte de l'existence de l'équilibre entre les formes cyclique et ouverte :

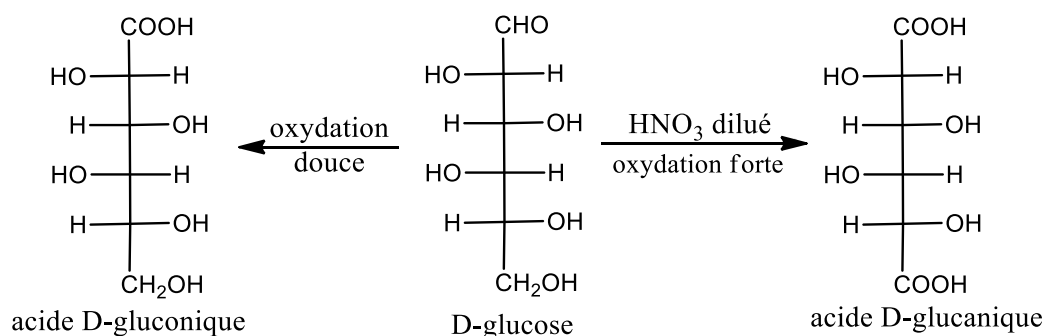


Donc la valeur $+52^\circ$, est celui du mélange en équilibre des deux formes anomères. Les calculs montrent que le mélange comportant 36% de forme α et 64% de forme β , avec des traces (0,01%) de forme ouverte.

IV.5 Réaction des sucres**IV.5.1 Réaction d'oxydation**

L'oxydation des aldoses par l'oxyde d'argent, l'iode ou brome conduit à la formation d'acide aldonique (le glucose donne l'acide gluconique).

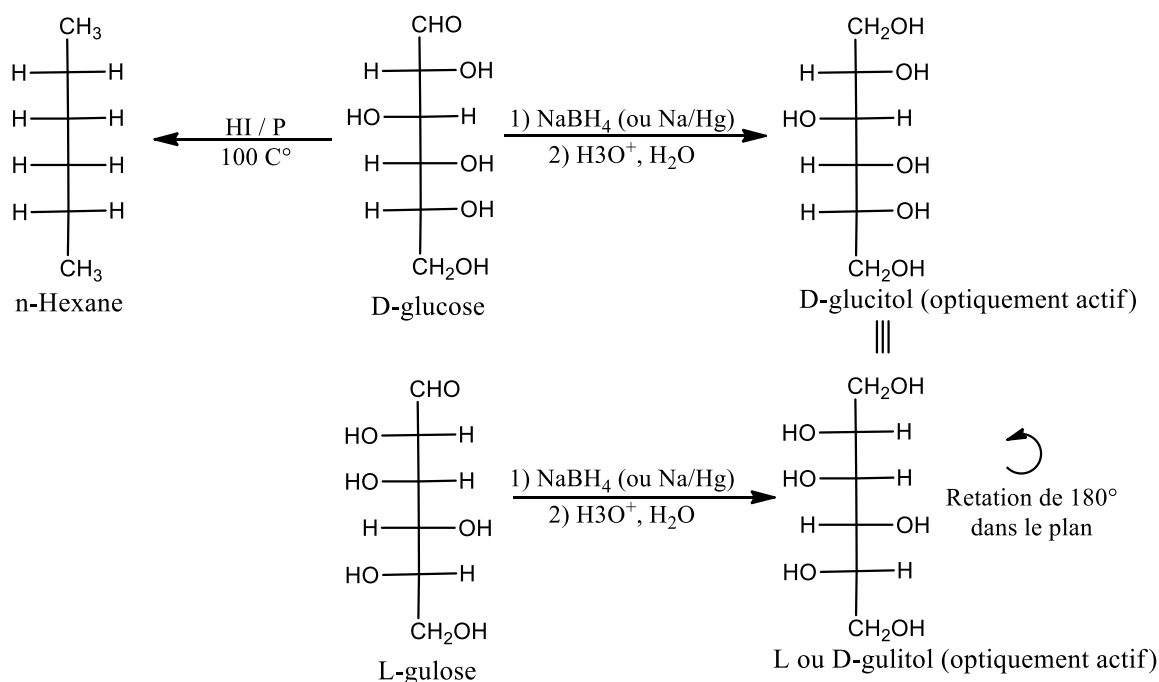
Des conditions oxydantes plus vigoureuses (acide nitrique) convertissent le glucose en acide glucarique.



IV.5.2 Réaction de réduction

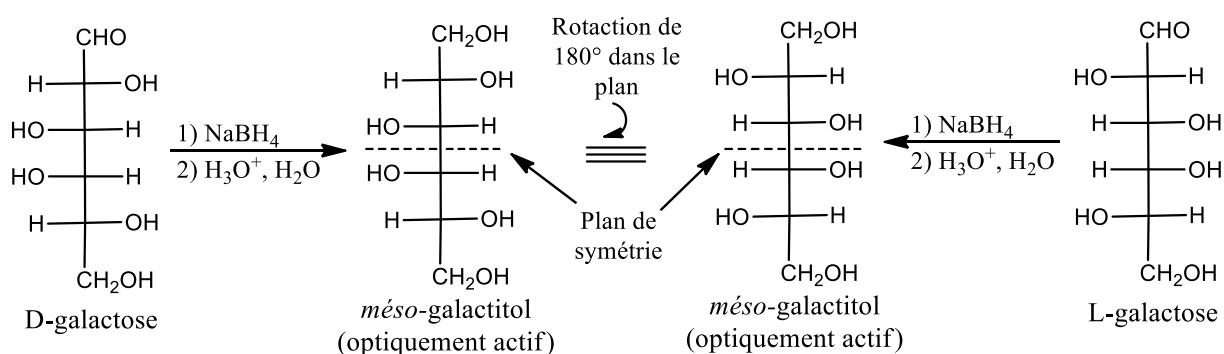
La réduction du glucose par NaBH_4 ou par l'amalgame de sodium conduit au glucitol. (la réduction d'un *aldose* donne un *alditol*, en remplaçant la terminaison *ose* par *itol*).

Une réduction totale, conduisant à l'alcane correspondant peut avoir lieu lorsque le sucre est traité par l'acide HI en présence de phosphore.



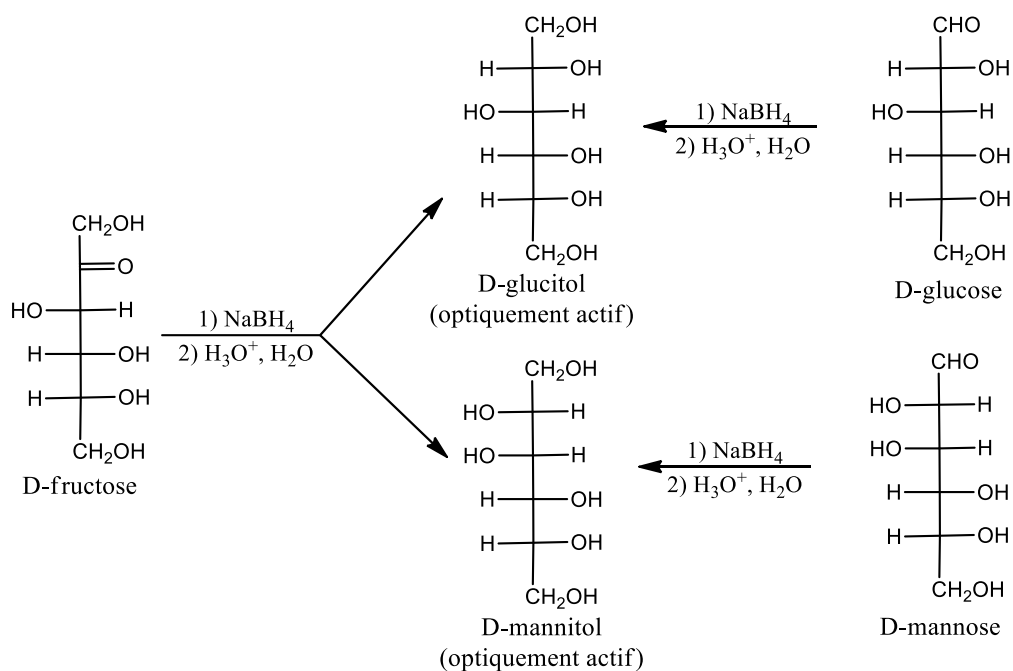
La réduction du D-glucose donne le D-glucitol, un alditol optiquement actif. La réduction du L-gulose donne aussi un alditol optiquement actif. Par contre, en tournant celui-ci de 180° dans le plan, sa structure est identique à celle du D-glucitol. Un même alditol peut donc être obtenu à partir de deux sucres différents.

La réduction du D-galactose ou du L-galactose donne également un seul produit, le *méso*-galactitol, qui est optiquement inactif à cause du plan de symétrie présent dans la molécule.



La réduction d'un cétose crée un nouveau carbone asymétrique, et deux épimères sont obtenus. La réduction du D-fructose donne deux alditols optiquement actifs, le D-glucitol et le

D-mannitol. Ces deux produits peuvent aussi être obtenus à partir de la réduction du D-glucose et du D-mannose respectivement.

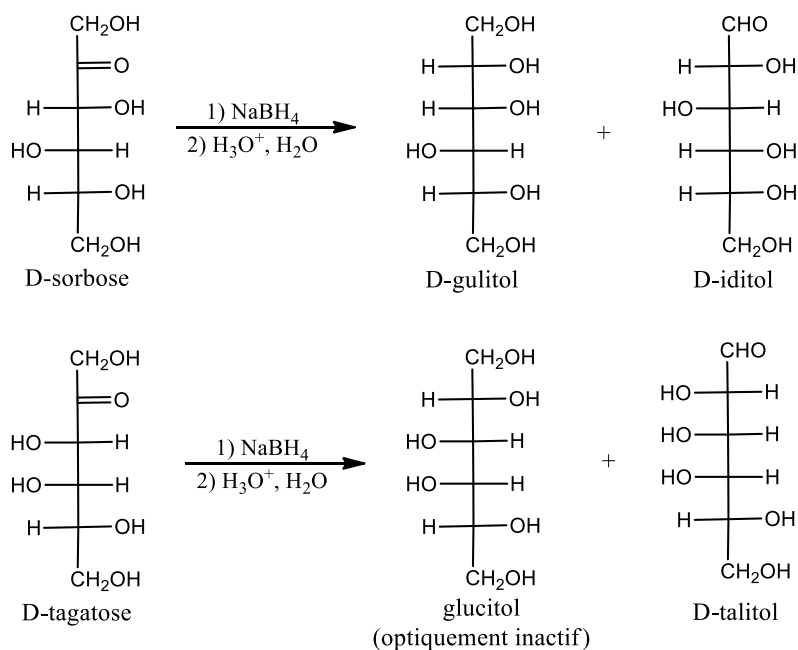


Exemple IV.3

En vous basant sur l'activité optique des produits, déterminez s'il est possible de différencier par réduction le D-sorbose du D-tagatose.

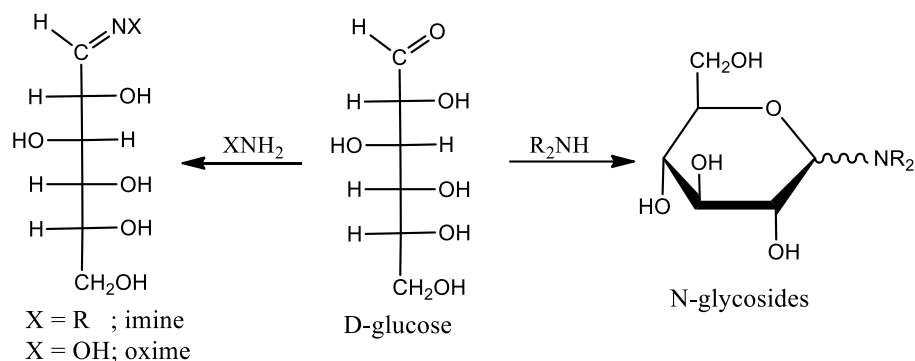
Solution

Le D-sorbose donne deux alditol optiquement actif (OA), le D-gulitol et le D-iditol, alors que le D-tagatose donne le D-talitol OA et le glucitol optiquement inactif. Les deux mélanges obtenus sont donc OA, donc il est difficile de différencier les deux sucres de départ.

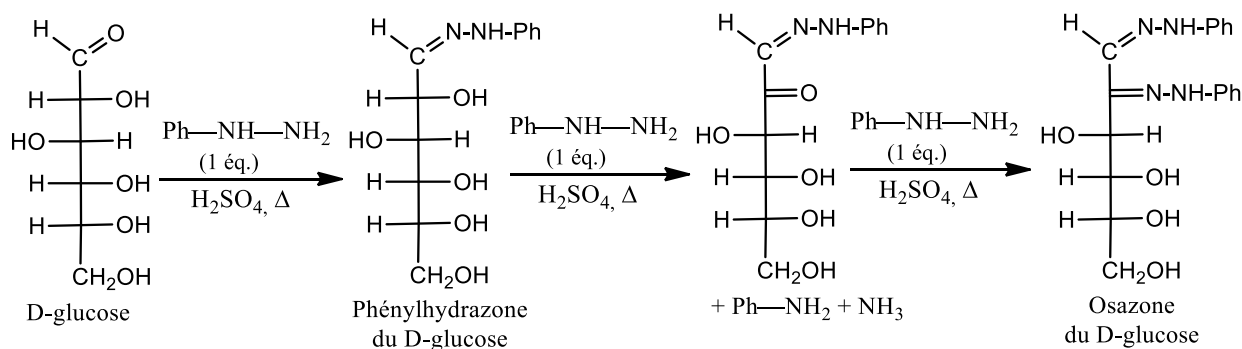


IV.5.3 Action des amines et de l'hydroxylamine

L'attaque du double libre d'azote de l'amine primaire et de l'hydroxylamine sur le carbonyle conduit respectivement à des imines et des oximes, les amines secondaires à des N-glycosides.



La phénylhydrazine ($\text{Ph}-\text{NH}-\text{NH}_2$), réactif réagit avec les aldoses et les cétones pour créer des dérivés phénylhydrazones. Un excès de phénylhydrazine à chaud en milieu acide peut conduire à une **osazone**.

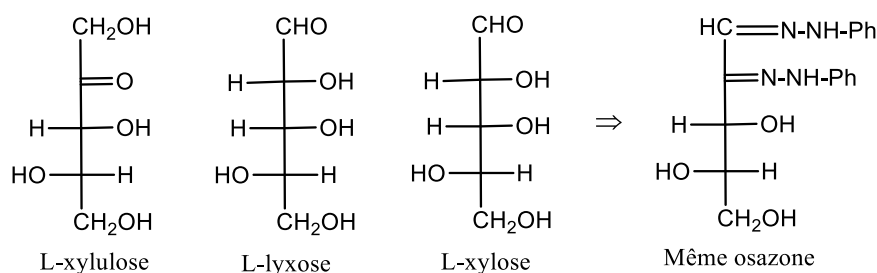


Exemple IV.4

Quels autres monosaccharides forment la même osazone que le L-xylulose ?

Solution

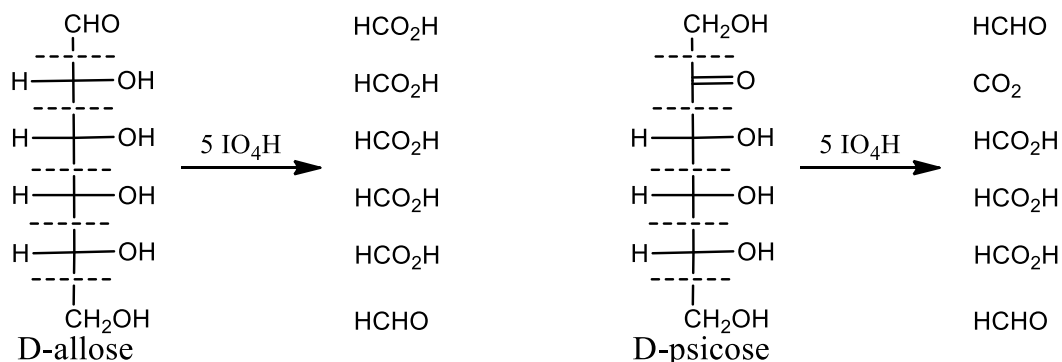
Le L-xylulose (cétone) forme la même osazone que le L-lyxose et le L-xylose.



La formation des osazones présente le désavantage de détruire la stéréochimie en C2 du sucre de départ. Plusieurs aldoses et cétones peuvent donc avoir la même osazone.

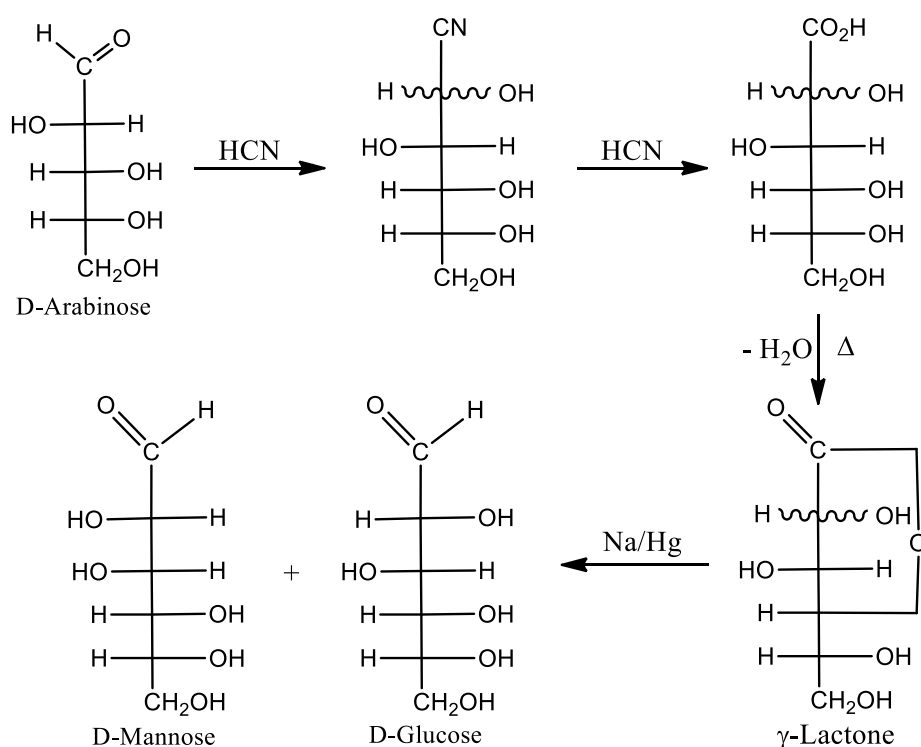
IV.5.4 Action de l'acide périodique :

Il est bien connu que la liaison C–C d'un diol-1,2 est facilement coupée par l'acide périodique HIO_4 . Dans le cas des sucres, toutes les liaisons de ce type, de même que celles des α -cétoalcools, α -aldéhydoalcools et α -dicarbonylés seront coupées.



IV.5.5 Synthèse de Kiliani-Fischer

Cette méthode permet de passer d'un sucre à un sucre supérieurs après une série de réaction figuré ci-dessous.



Le sucre supérieur obtenu est sous forme d'un mélange de deux épimères.

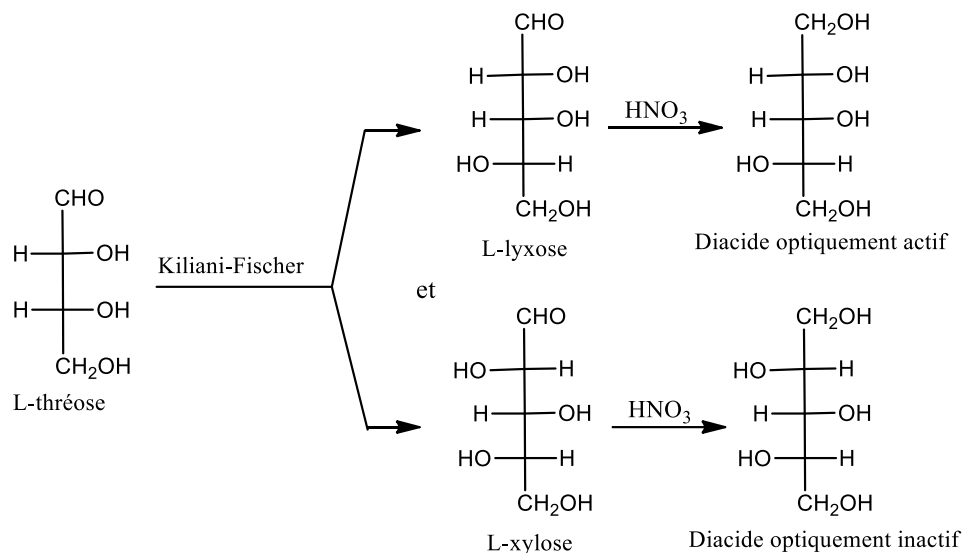
Exemple IV.5

Quels aldoses sont formés par une synthèse de Kiliani-Fischer sur le L-thréose ?

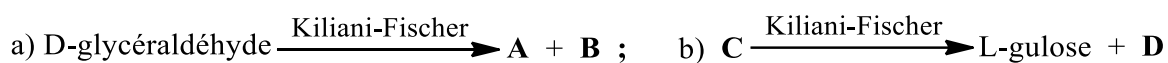
Le traitement des produits formés par l'acide nitrique crée-t-il des diacides optiquement actifs ou inactif ?

Solution

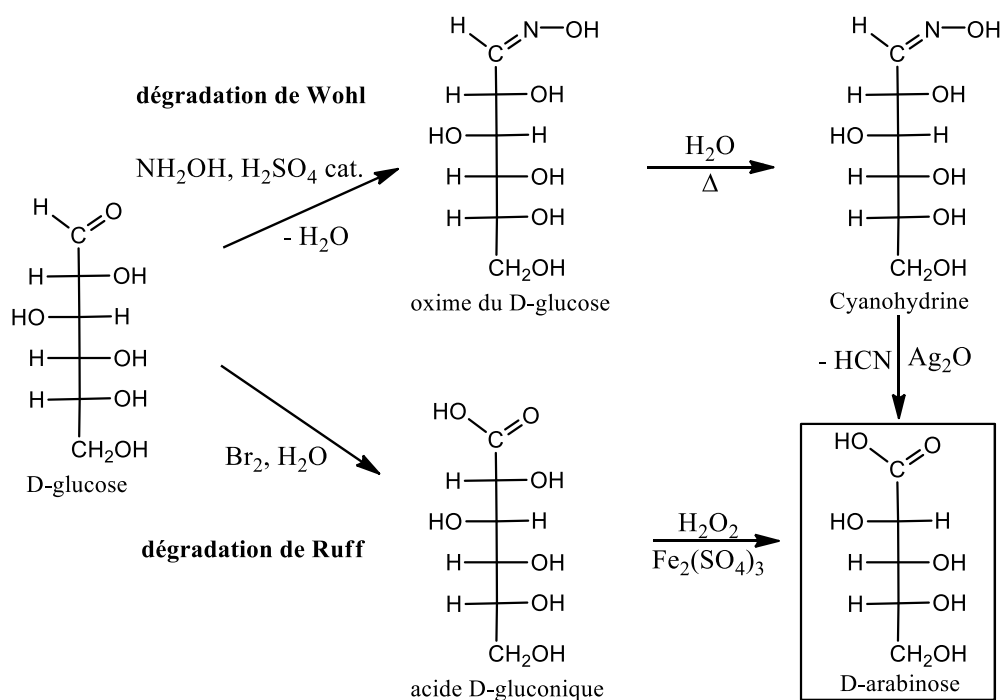
La synthèse de Kiliani-Fischer sur le L-thréose le transformera en L-lyxose et en L-xylose. Le L-lyxose donne un diacide optiquement actif, alors que L-xylose donne un diacide optiquement inactif.

**Exercice IV.6**

Complétez les réactions suivantes.

**IV.5.6 Dégradation de Wöhl ou de Ruff**

Cette méthode permet le passage d'un sucre au sucre inférieur. Il s'agit pratiquement de l'inverse de la réaction de Kiliani-Fischer.

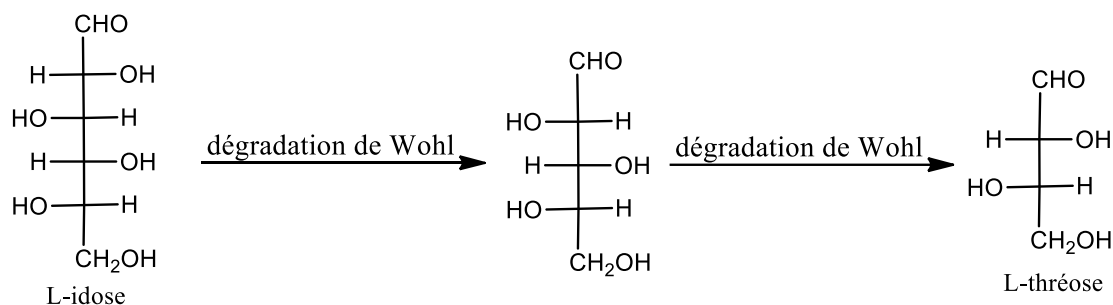


Exemple IV.6

Quel est l'aldose formé à la suite de deux dégradations successives de Wohl sur le L-idose ?

Solution

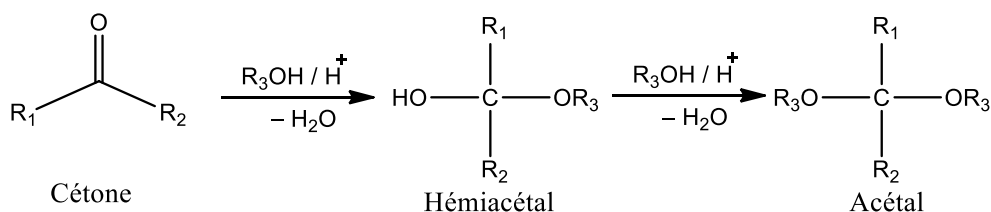
Deux dégradations de Wohl successives sur le L-idose enlèvent les 2 carbones asymétriques au haut de la chaîne pour produire le L-thréose.

**Exercice IV.7**

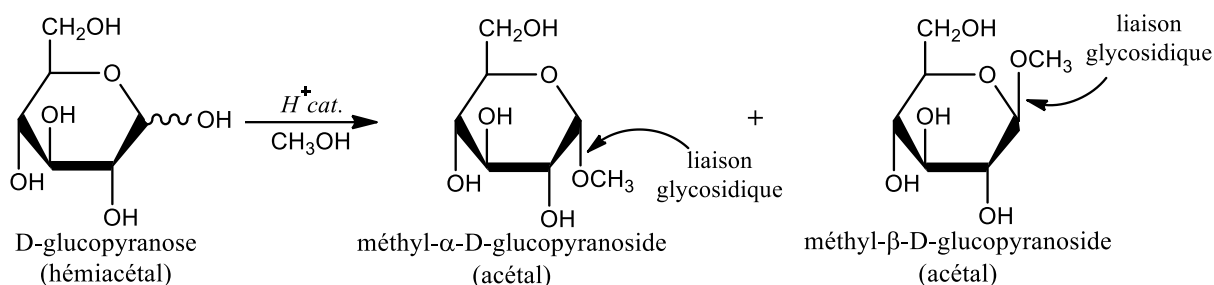
Un aldose se transforme en diacide optiquement inactif après un traitement avec de l'acide nitrique. Deux dégradations successives de Ruff sur cet aldose créent du D-thréose. Quel est le nom de l'aldose de départ ?

IV.5.7 Formation des glucosides

Il est bien connu que les alcools peuvent réagir sur les fonctions carbonylées C=O en milieu acide pour former des acétals.



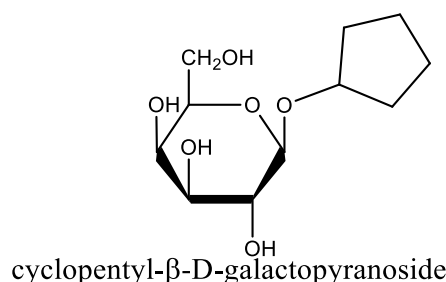
Dans le cas des sucres, les alcools (R-OH) peuvent réagir avec les sucres cycliques de façon similaire pour former des glucosides. La liaison glycosidique est formée entre le C1 ou C2 et l'oxygène de R-OH utilisé.



L'identification des deux glycosides se fait en nommant la partie carbonée de l'alcool ajoutée d'un «-yl», puis en accolant le nom du sucre en remplaçant le suffixe «-ose» par «-oside».

Exemple IV.7

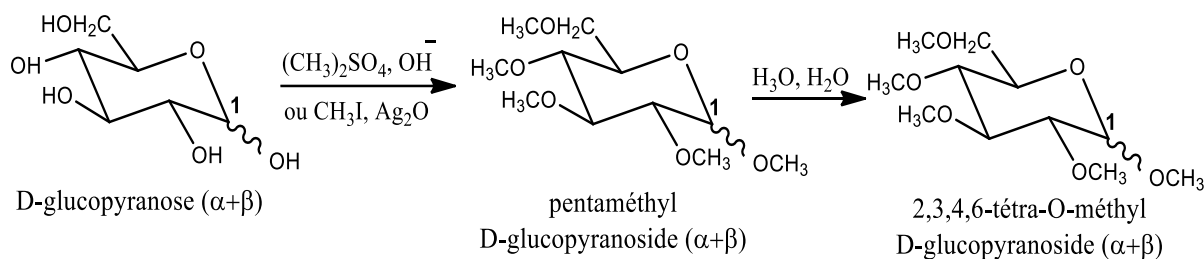
Dessinez la projection de Haworth du cyclopentyl β -D-galactopyranoside.

Solution**Exercice IV.8**

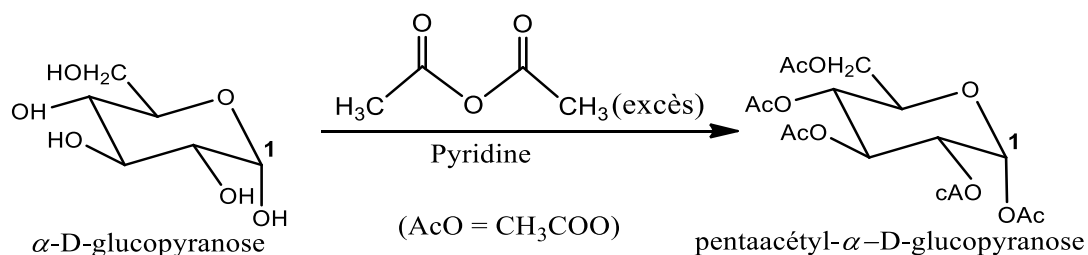
Dessinez les produits formés entre le D-altropyranose et l'alcool benzylique (Ph-CH₃OH) en milieu acide catalytique.

IV.5.8 Formation d'éthers

Toutes les fonctions alcool présentes un sucre peuvent être alkylées en utilisant un excès de sulfate de diméthyle (CH₃)₂SO₄ en milieu basique (OH⁻) ou un excès de CH₃I avec Ag₂O. Ces conditions permettent de transformer le D-glucopyranose en 1,2,3,4,6-pentaméthyl-D-glucopyranose et sont hydrolyse donne le 2,3,4,6-tétra-O-méthyl D-glucopyranoside.

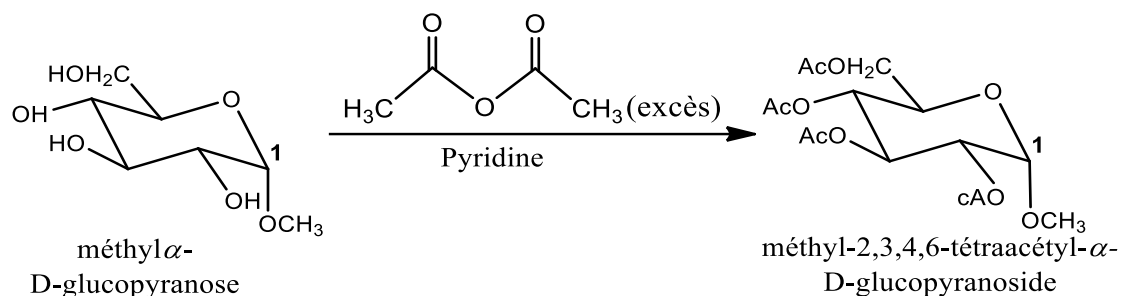
**IV.5.9 Estérification des alcools**

L'estérification des alcools sur les sucres s'effectue en utilisant un halogénure d'alcoyle ou un anhydride en milieu basique.



L'estérification du β -glucopyranose conduit aussi au penta-O-acétyl- β -D-glucopyranose.

En partant du méthyl- α -D-glucopyranoside, l'estérification se produit sur les OH en position 2, 3, 4 et 6.

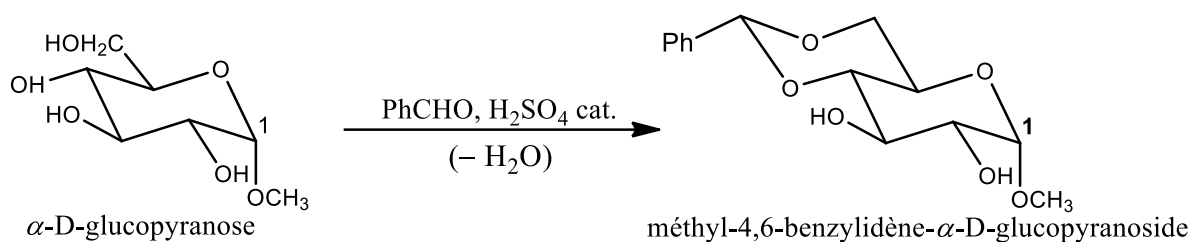


IV.5.10 Formation d'acétals et cétals:

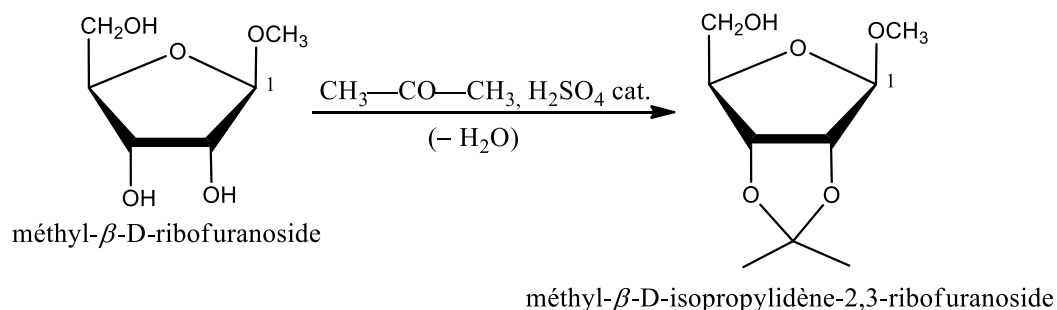
La formation d'acétals et de cétals est réalisée pour la protection des groupes OH des sucres ou des glycosides. Le benzaldéhyde et l'acétone sont souvent des réactifs utilisés à cette fin.

Le benzaldéhyde est utilisé pour la protection des diols-1,3 (cis et trans), alors que l'acétone est utilisée pour la protection des diols-1,2.

Les glycosides peuvent réagir avec les dérivés carbonylés pour former des acétals. Le méthyl- α -D-glucopyranoside réagit avec le benzaldéhyde en milieu acide pour donner l'acétal à 6 chaînons formé à partir des alcools en 4 et 6.



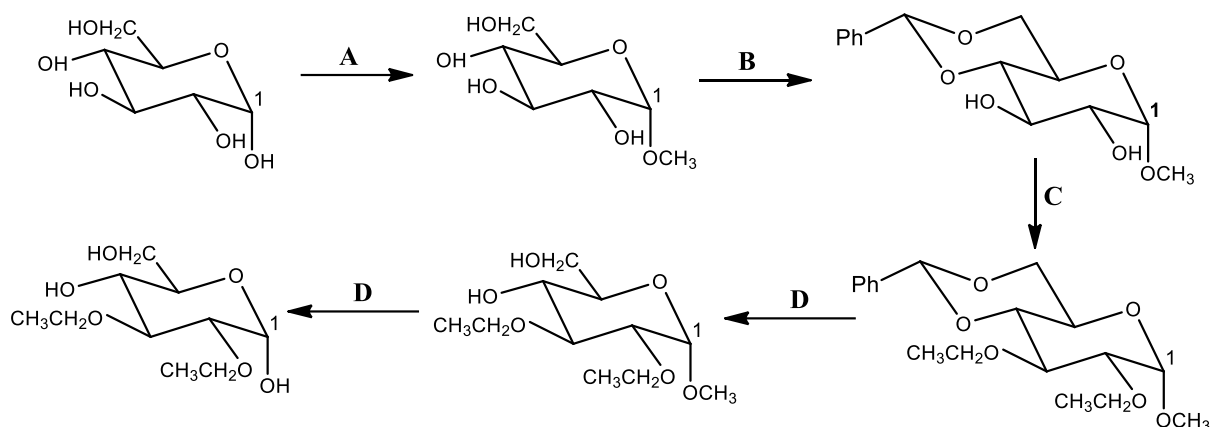
L'acétone est utilisée préférentiellement pour former des cétals avec les diols-1,2 de géométrie cis (du même côté). Par exemple, la réaction de l'acétone avec le méthyl- β -D-ribofuranoside forme un cétal à cinq chaînons (appelé « isopropylidène »).



Cette méthode permet le blocage de certaines fonctions alcool et laisse réagir les fonctions restantes, elle est très utilisée dans la chimie des sucres. Le déblocage de PhCHO peut être enlevé par une hydrolyse acide (H_3O^+ , H_2O) ou par hydrogénation catalytique (H_2 , Pd/C).

Exercice IV.9

Indiquez les réactifs nécessaires pour effectuer les transformations suivantes.

**IV.5.11 Fermentation des sucres**

Les hexoses fermentent en présence de levure, pour donner de l'éthanol du gaz carbonique.

Par exemple dans le cas du glucose la réaction de fermentation est :

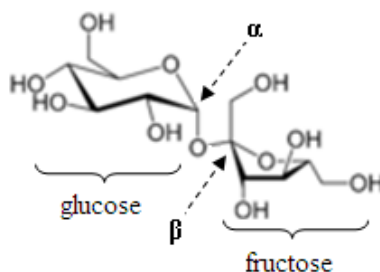
**IV.6 Oligosaccharides et polysaccharides****IV.6.1 Les Oligosaccharides (ou oligoholosides)**

Ce sont de glucide formé de deux molécules d'oses, identiques ou différentes (*deux monosaccharides*), par une liaison appelée *liaison glucosidique*.

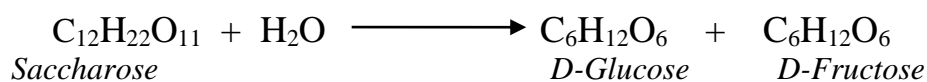
Parmi lesquelles on peut citer le saccharose (dans la canne à sucre et la betterave), le maltose (dans le malt) et le lactose (dans le lait).

a) saccharose :

Il résulte de l'association du D-Glucose et du D-fructose par une liaison de type $\alpha(1\leftrightarrow2)\beta$

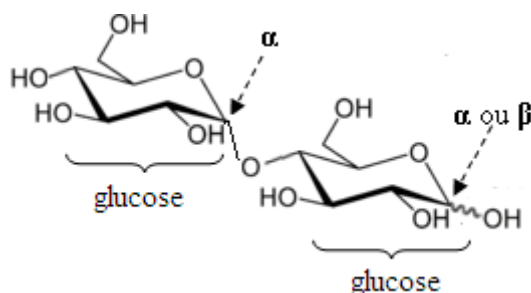


L'hydrolyse de saccharose par les acides dilués (catalyseur H^+) donne :

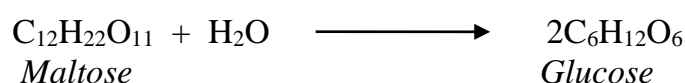


b) Maltose :

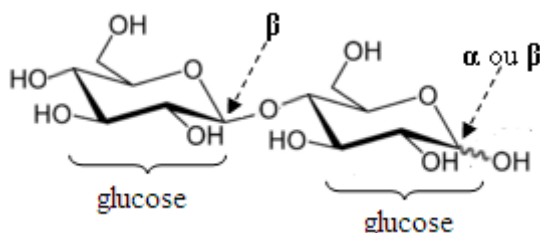
Provenant de l'hydrolyse de l'amidon, composé de deux molécules de D-glucose reliées entre elles par une liaison α (1 \rightarrow 4).



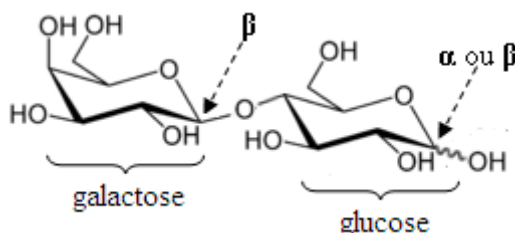
Le maltose peut, à son tour, être hydrolysé en fournissant deux molécules de glucose

**c) Cellobiose :**

Ce disaccharide est obtenu par hydrolyse de la cellulose, présente les mêmes caractères chimiques que le maltose, et la seule différence entre le cellobiose et le maltose réside dans la configuration de la liaison glycosidique β (1 \rightarrow 4).

**d) Lactose :**

C'est un disaccharide, composé d'une molécule de D-galactose et d'une molécule de D-glucose reliées entre elles par une liaison glycosidique β (1 \rightarrow 4).



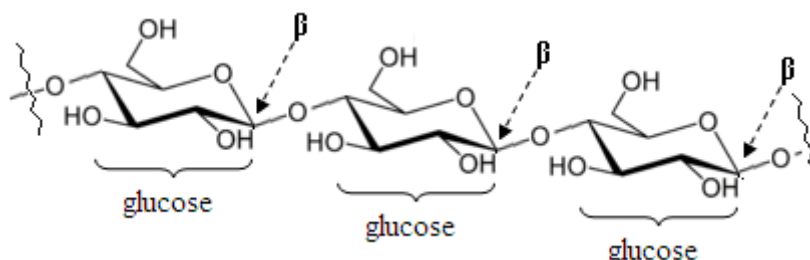
Son hydrolyse donne une molécule de glucose et une molécule de galactose.

IV.3.2 Les polysaccharides (ou polyholosides)

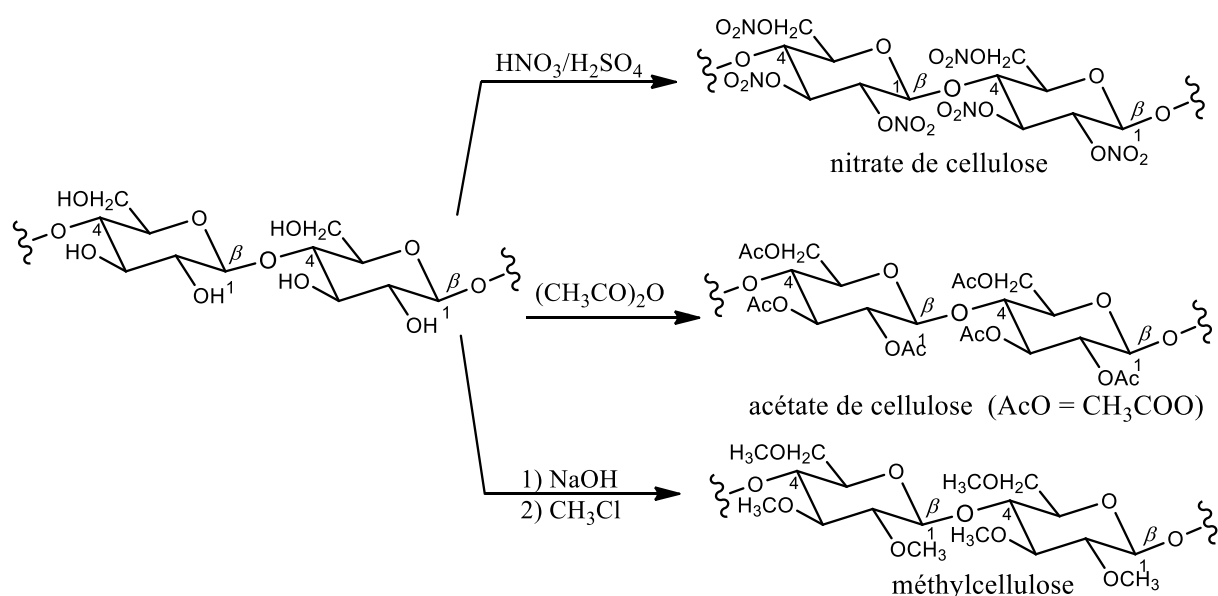
On appelle polysaccharides tout composé pouvant être hydrolysé en un nombre élevé de monosaccharides. Les plus importants sont :

a) La cellulose :

Elle est composée d'environ 3000 unités glucose par des liaisons glycosidiques du type C1 (β)-C4.

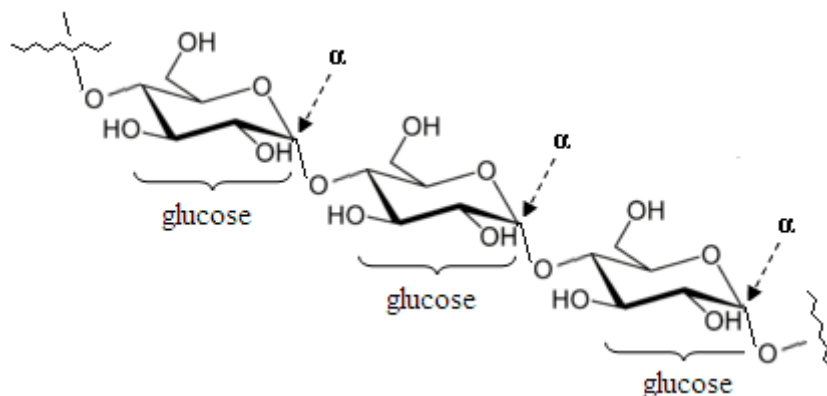


Les réactions de nitration, de méthylation et d'acétylation de la cellulose sont représentées ci-dessous.

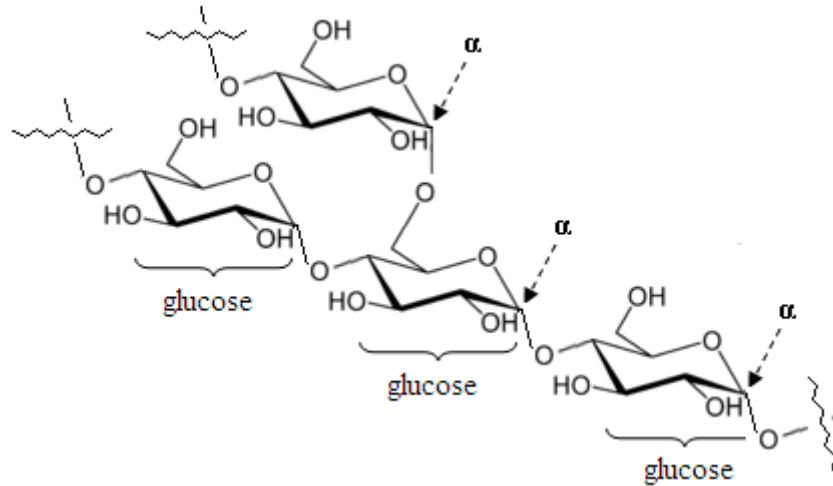
**b) L'amidon :**

Il est constitué : de l'amylose (environ 20%) et de l'amylopectine (environ 80%)

L'amylose : est composé d'environ 200 cycles glucose, et la jonction entre les cycles est du type C1 (α)-C4.



L'amylopectine : est un polymère de masse plus élevée que l'amylose et est constituée de chaînes ramifiées avec un branchement à toutes les 20 à 25 unités glucoses, ce branchement s'effectue à partir du C6.



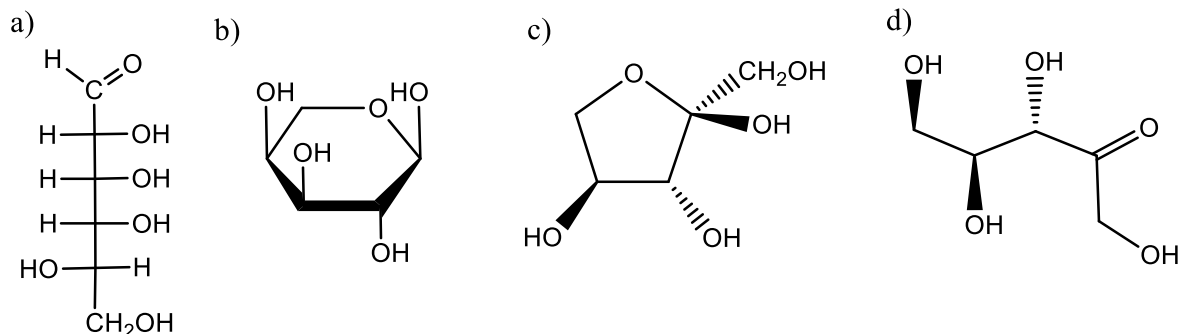
c) Glycogène :

Le glycogène, analogue à l'amylopectine, il comporte des chaînes plus courtes que l'amylopectine, mais avec des branchements plus nombreux (toutes les 10 unités glucose).

Exercices supplémentaires

Exercice 1:

Nommez les monosaccharides suivants en utilisant le nom général qui précise la fonction carbonylée, le nombre de carbones et la configuration D et L.



Exercice 2:

Quelle est la relation entre les monosaccharides suivants (identiques, isomères de fonction, énantiomères, diastéréoisomères, épimères, conformères, aucune relation isomérique) ?

- a) D-glycéraldéhyde et L-glycéraldéhyde b) D-mannose et L-altrose
c) D-allitol et L-allitol d) acide D-galactonique et acide D-talonique

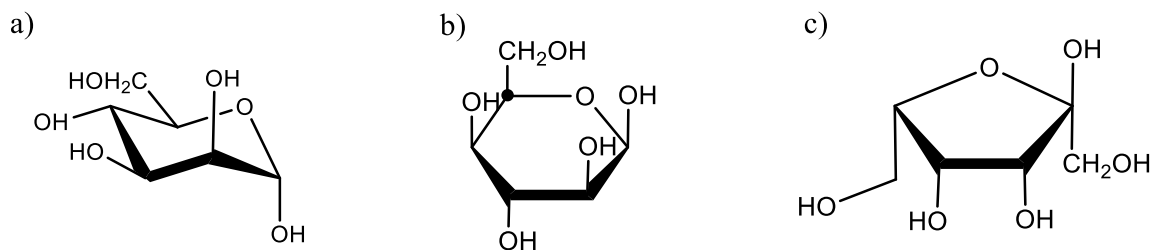
Exercice 3:

Dessinez les monosaccharides suivants selon les types de représentation ou de projection demandés.

- a) Représentation de Haworth du α -D-xylopyranose.
b) Représentation de Haworth du β -L-mannopyranose.
c) Projection de Mills du α -L-psicose.
d) Représentation de Reeves du β -D-arabinopyranose.

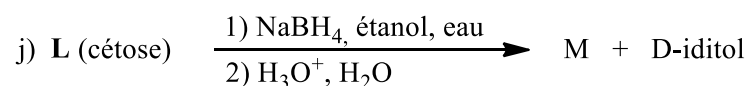
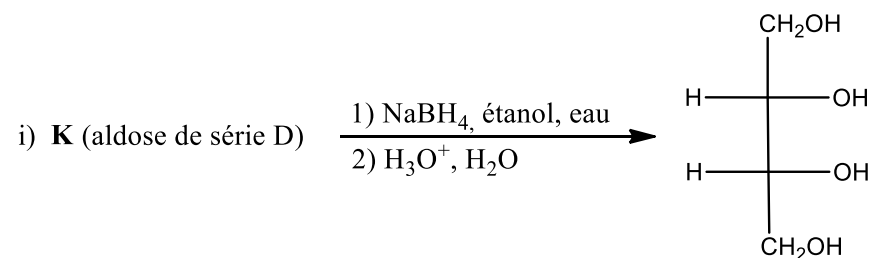
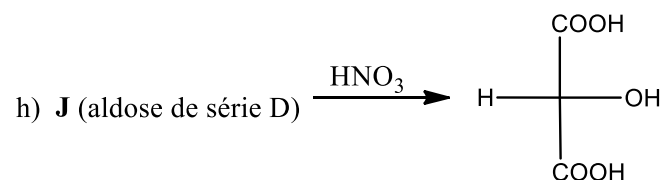
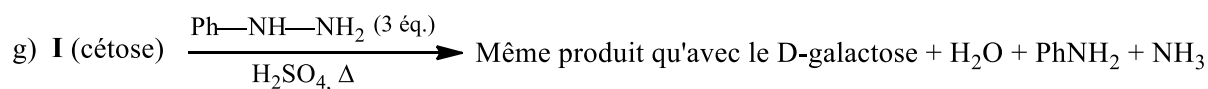
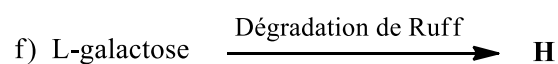
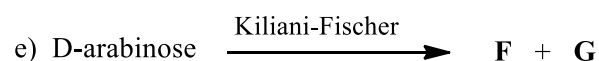
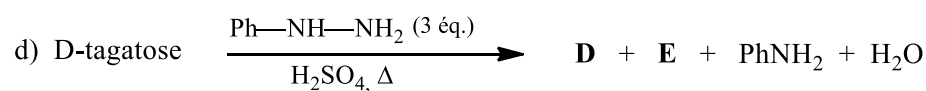
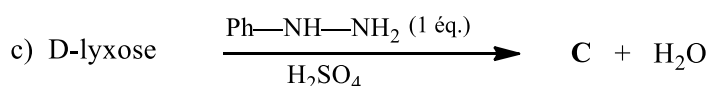
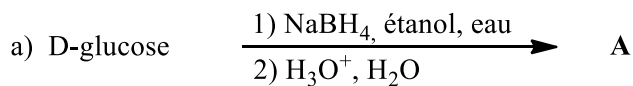
Exercice 4 :

À quel monosaccharide associez-vous les formules suivantes ?



Exercice 5

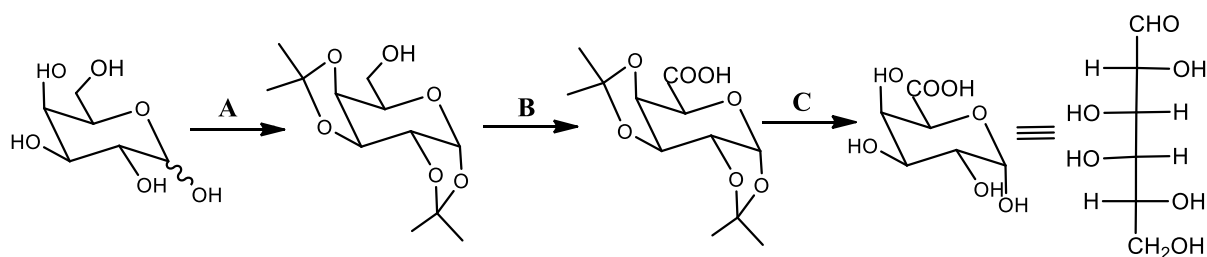
Complétez les réactions suivantes en indiquant les produits ou les réactifs organiques nécessaires.

**Exercice 6:**

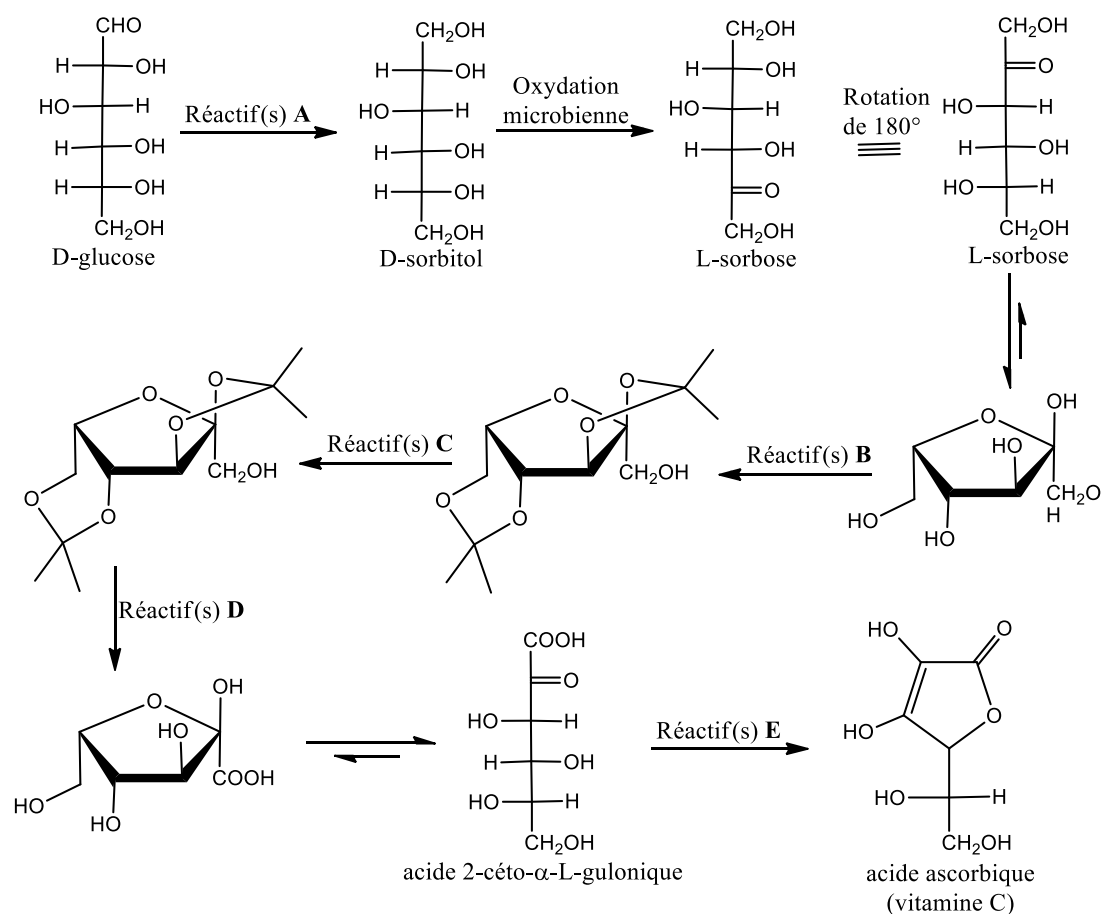
Lesquels des aldoses et des cétones décrits dans les réponses de l'exercice 5 peuvent créer des alditols et des acides aldariques optiquement inactifs ?

Exercice 7:

L'acide D-glucuronique peut être obtenu du D-galactopyranose selon la séquence suivante. Trouvez les conditions réactionnelles (A, B et C) pour chacune des transformations.

**Exercice 8:**

La vitamine C peut être obtenue de façon synthétique par le procédé Reichstein. Ce procédé convertit le D-glucose en acide ascorbique (ou vitamine C) selon la séquence réactionnelle illustrée ci-dessous.



a) Indiquez quels réactifs seraient appropriés pour effectuer les transformations A à E.

b) Quelle est la configuration absolue de l'acide ascorbique ?

Exercice 9:

Un cétose de la série L donne la même osazone qu'un aldose dont l'alditol est optiquement actif. De plus, cet aldose, lorsque soumis à une synthèse de Kilini-Fischer, crée notamment du L-talose. Quel est le nom du cétose de départ ?

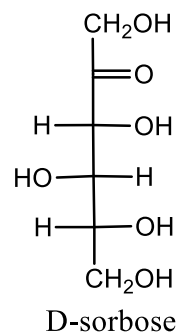
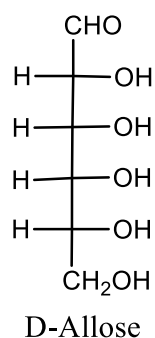
Exercice 10:

Quels produits est-il possible d'obtenir en effectuant les réactions suivantes ?

- α -D-glucopyranose et propan-1-ol, en milieu acide.
- β -D-ribofuranose et cyclopentanol, en milieu acide.

Exercice 11:

On donne les oses suivants selon Fisher:



- Représenter selon Haworth la structure de l'anomère α -D furanose de l'aldose et de l'anomère β -D-pyranose du cétose.
- Donner la structure selon Haworth et le nom du diholoside non réducteur formé par ces deux oses.
- Numérotez les carbones sur chacune de ces structures.
- On place un miroir en dessous du diholoside. Donner la structure et le nom du produit obtenu.
- Précisez la numérotation des carbones sur cette structure.

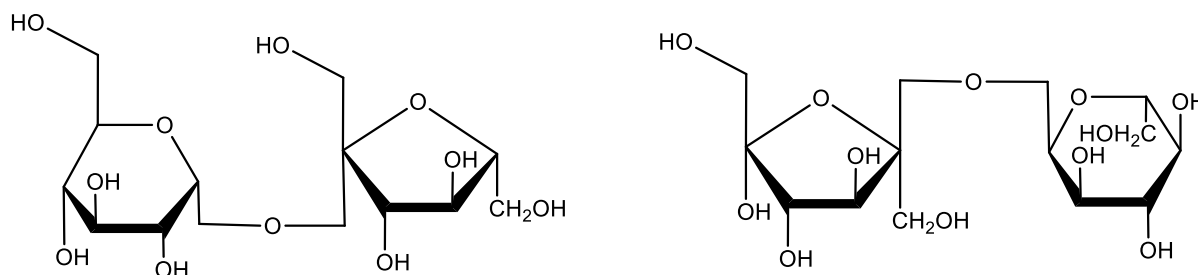
Exercice 12:

Dessinez les disaccharides suivants.

- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 5)- β -D-fructopyranose.
- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-fructofuranose.
- β -D-fructofuranosyl-(2 \rightarrow 1)- β -D-fructofuranose.
- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-fructofuranose

Exercice 13:

On donne les deux diholosides suivants :



Montrez s'ils représentent le même sucre ou non.

Exercice 13:

Un diholoside donne après perméthylation suivie d'hydrolyse acide les composés suivants :

3,4,,6 tri-O-méthyl- α -D-glucose

1,3,4,6 tetra-O-méthyl- β -D-fructose

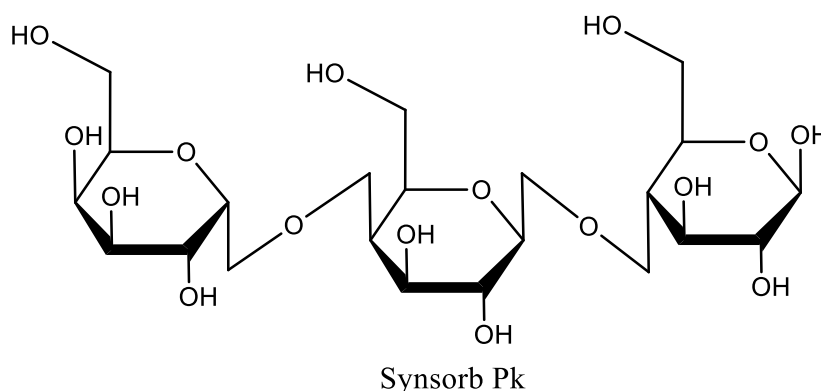
l'aldose est sous sa forme pyranose alors que le cétose est sous sa forme furanose.

En déduire le nom et la structure selon Haworth de ce diholoside. Est-t-il réducteur ou non?

Justifiez.

Exercice 14:

Le Synsorb Pk est un glycoside très efficace pour capturer les toxines causant d'énormes problèmes métaboliques. Ce composé n'était pas accepté comme médicament au Canada, mais le gouvernement permit son utilisation à cause des circonstances exceptionnelles.



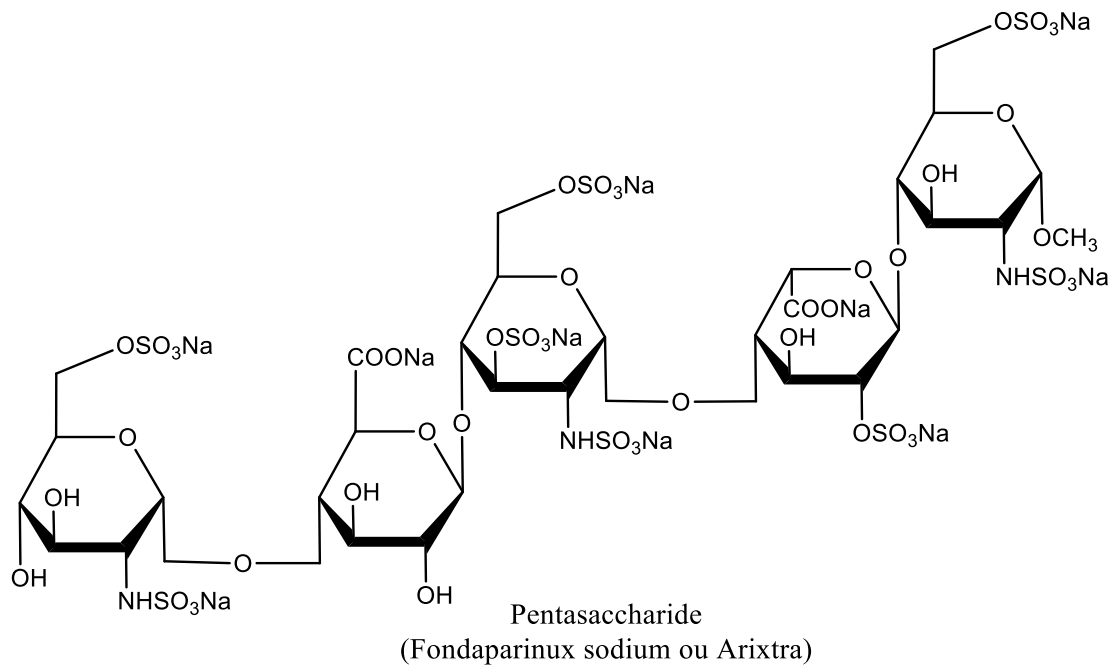
a) Nommez les liaisons glycosidiques présentes dans le Synsorb Pk.

b) Le Synsorb Pk est-il un glucide réducteur ?

c) Déterminez les unités monosaccharidiques du Synsorb Pk.

Exercice 15:

On donne un pentasaccharide suivant

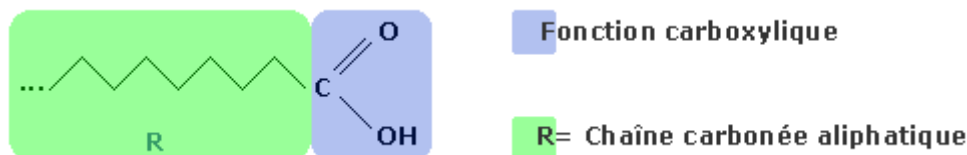


- Déterminez la nature de chaque liaison glycosidique de ce pentasaccharide.
- Ce glucide est-il réducteur ?
- un seul monosaccharide n'a pas une similaire à un D-glucopyranose. Lequel ? À quel monosaccharide ressemble-t-il ?

CHAPITRE V : ACIDES GRAS

V.1 Définition

Les acides gras (AG) sont des acides carboxyliques ($R\text{-COOH}$), dont le radical R est une chaîne hydrocarbonnée plus ou moins longue.



Le radical R donne à la molécule d'AG son caractère hydrophobe.

La majorité des AG naturels présente donc une chaîne linéaire à nombre pairs de carbone. Ils sont saturés ou en partie insaturés avec un nombre de doubles liaisons inférieur à 6. Il existe deux types d'acides gras :

V.1.1 Acides gras saturés

La formule chimique générale des acides gras saturés, à chaîne linéaire est :



Nomenclature: l'acide gras saturé possède en général deux noms : un nom usuel qui rappelle souvent son origine et un nom systématique (officiel). A cela s'ajoute une nomenclature souvent utilisée en physiologie et en biochimie qui se base sur le nombre de carbone et le nombre d'insaturations (par exemple l'acide gras **Cx:0** où **x** indique le nombre de carbone et **0** indique qu'il y a zéro double liaison $\text{C}=\text{C}$).

Stereochimie: compte-tenu des angles de valence, on a 1AG en 3D

V.1.2 Acides gras insaturés

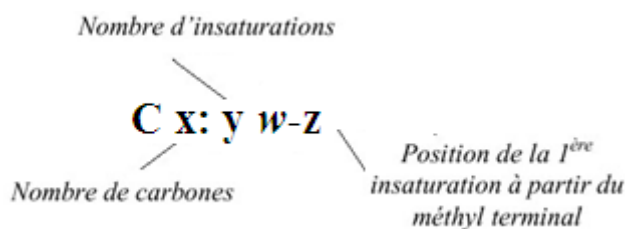
Un acide gras insaturé est un acide gras contenant une ou plusieurs insaturations (présence de doubles liaisons $\text{C}=\text{C}$). Il est **mono-insaturé** s'il contient une seule double liaison $\text{C}=\text{C}$ et **poly-insaturé** s'il contient deux ou plusieurs doubles liaisons $\text{C}=\text{C}$.

Pour les AG poly-insaturés, les doubles liaisons sont en générale non-conjugués, sont séparés par de groupement CH_2 .

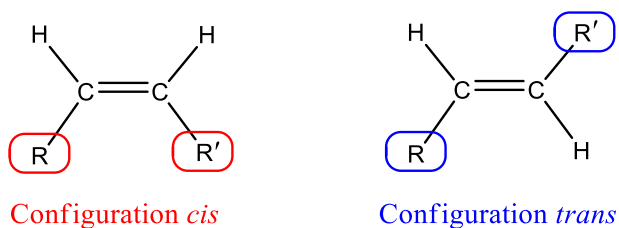


Nomenclature : De la même manière les **acides gras insaturés** possèdent également de nomenclature : usuel et systématique. A cela s'ajoute une nomenclature abrégée ou codé souvent utilisée en physiologie et en biochimie: **Cx:y w-z**.

Par exemple le code (C18 :2 w – 6) pour l'acide linoléique signifie que cet acide gras contient 18 atomes de carbone et deux liaisons doubles, et que la liaison double la plus éloignée est à 6 carbones de méthyle terminal de la molécule (si-ta-dire qu'elle est à la position 18-6 = 12 par rapport à la numérotation normale (IUPAC)).



Stereochimie : La présence d'une double liaison dans un acide gras entraîne une isomérisie cis-trans ou Z-E.



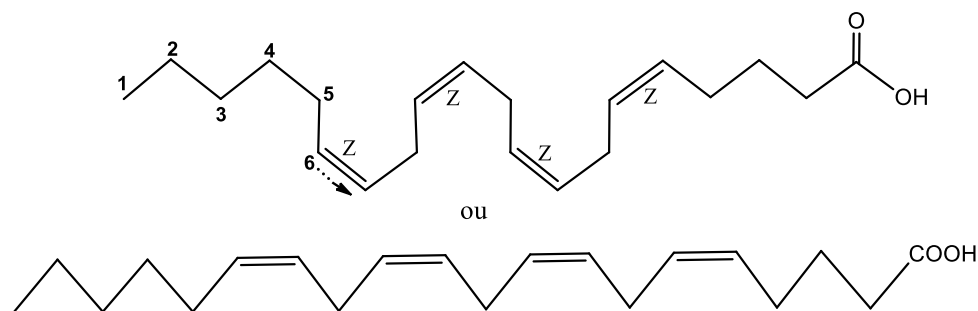
Les acides gras naturels sont généralement de configuration cis ou Z.

Exemple V.1

Représentez la structure de l'acide arachidonique en dessinant la géométrie de chaque liaison double.

Solution

Le code de l'acide arachidonique est 20 :4 w – 4, donc les liaisons doubles se trouvent aux positions C14, C11, C8 et C5. Toutes les liaisons doubles sont de configuration *cis* (Z).



Structure chimique de l'acide arachidonique
(Code (C20:4 w – 6))

Les tableaux 1 et 2 représentent la liste des acides gras saturés et insaturés.

Tableau 1 : Quelques acides gras saturés linéaires

Nom usuel	Nomenclature chimique (IUPAC)	Nomenclature physiologiques	Formule chimique semi-développée
acide butyrique	acide butanoïque	C4:0	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$
acide valérique	acide pentanoïque	C5:0	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$
acide caproïque	acide hexanoïque	C6:0	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_4-\text{COOH}$
acide énanthique	acide heptanoïque	C7:0	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_5-\text{COOH}$
acide caprylique	acide octanoïque	C8:0	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_6-\text{COOH}$
acide pélargonique	acide nonanoïque	C9:0	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$
acide caprique	acide décanoïque	C10:0	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_8-\text{COOH}$
acide undécyclique	acide undécanoïque	C11:0	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_9-\text{COOH}$
acide laurique	acide dodécanoïque	C12:0	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{COOH}$
acide tridécylique	acide tridécanoïque	C13:0	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{COOH}$
acide myristique	acide tétradécanoïque	C14:0	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{12}-\text{COOH}$
acide pentadécyclique	acide pentadécanoïque	C15:0	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{COOH}$
acide palmitique	acide hexadécanoïque	C16:0	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$
acide margarique	acide heptadécanoïque	C17:0	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{15}-\text{COOH}$
acide stéarique	acide octodécanoïque	C18:0	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COOH}$

Tableau 1 : Quelques acides gras insaturés linéaires

Nom usuel	Abréviation biochimie	Nomenclature chimique (IUPAC)	Nomenclature physiologique
Acide gras mono-insaturés			
acide palmitoléique		acide 7Z-hexadécénoïque	C16:1 w-7
acide oléique		acide 9Z-octadécénoïque	C18:1 w-9
acide érucique		acide 13Z-docosaénoïque	C22:1 w-9
acide nervonique		acide 15Z-tétracosaénoïque	C24:1 w-9
Acide gras poly-insaturés			
acide linoléique	AL	acide 9Z,12Z-octadécadiénoïque	C18:2 w-6
acide alpha-linolénique	ALA	acide 9Z,12Z,15Z-octadécatriénoïque	C18:3 w-3
acide arachidonique		acide 5Z,8Z,11Z,14Z-éicosatétraénoïque	C20:4 w-6
acide éicosapentaénoïque	EPA	acide 5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-éicosapentaénoïque	C20:5 w-3
acide docosahexaénoïque	DHA	acide 4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z-docosahexaénoïque	C22:6 w-3

Deux acides gras polyinsaturés dits "**acides gras essentiels**", les **oméga-3 (ω -3)** et **oméga-6 (ω -6)**, doivent être apportés par l'alimentation car notre organisme ne sait pas les fabriquer.

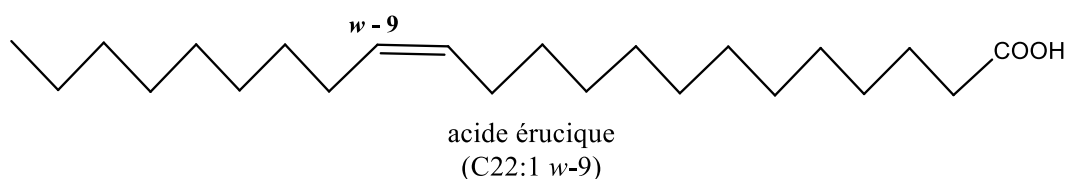
Remarque :

Ils peuvent exister des AG cyclique, des AG à chaîne ramifiée, des AG à double liaison conjuguées ou aussi des AG substitués...

Exemple V.2

Dessinez la structure de l'acide érucique, un acide gras (C22 :1) de type oméga-9.

Solution



Exercice V.1

À l'aide des tableaux 1 et 2, trouvez et dessinez :

- un acide gras tri-insaturé oméga-3 ;
- un acide gras di-insaturé oméga-6 ;
- un acide gras mono-insaturé oméga-9

V.2 Biosynthèse des acides gras

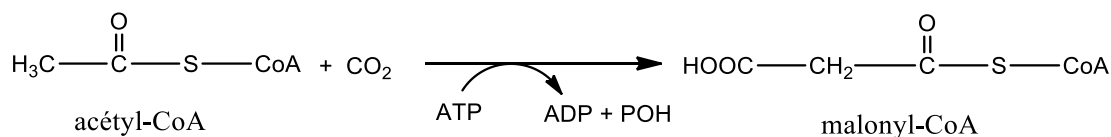
La synthèse des AG nécessite la présence de 3 éléments suivants:

- ATP: source d'énergie
- Acétyl-CoA: précurseur
- NADPH,H: réducteur (source de proton).

La synthèse cytosolique ou voie de Wakil de l'acétyl-CoA au acide palmitique C16 nécessite les étapes suivantes:

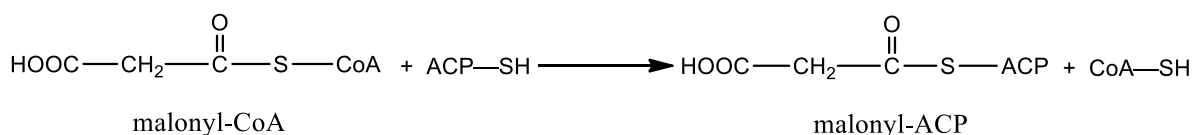
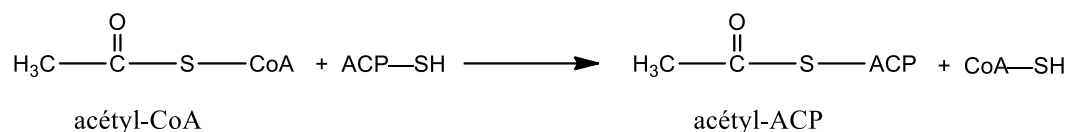
1. Carboxylation de l'acétyl-CoA (Activation de l'acétyl-CoA):

L'acétyl-CoA est carboxylé en malonyl-CoA, réaction catalysée par l'Acétyl-CoA Carboxylase (ACC), dont la coenzyme est la biotine qui se combine temporairement au CO₂ en consommant un ATP.



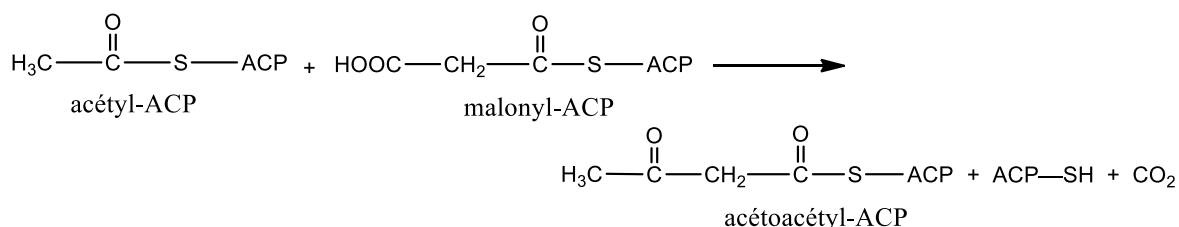
2. passage sur l'ACP

L'acétyle et le malonyle sont transférés du CoA sur l'ACP grâce à l'acétyl transacylase et la malonyl transacylase.



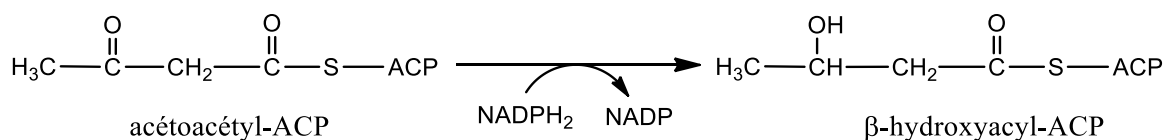
3. Condensation de l'acétyle et du malonyle

La condensation de l'acétyle-ACP avec le malonyl- ACP est catalysée par une enzyme β -cétosynthase. Le produit obtenu est appelé acétoacétyl-ACP.



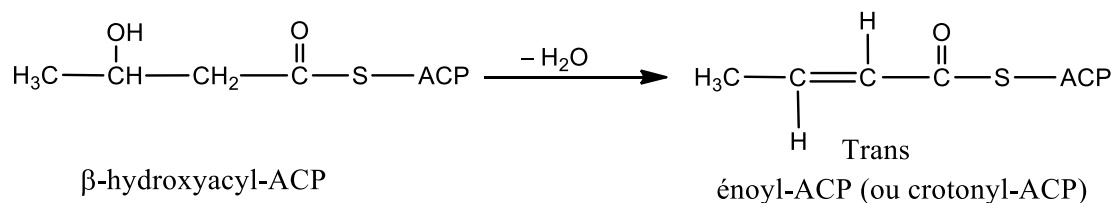
4. Réaction de réduction

La fonction cétonique de l'acétoacétyl-ACP est réduite en hydroxyle par *une enzyme β -cétoacyl-ACP réductase*.

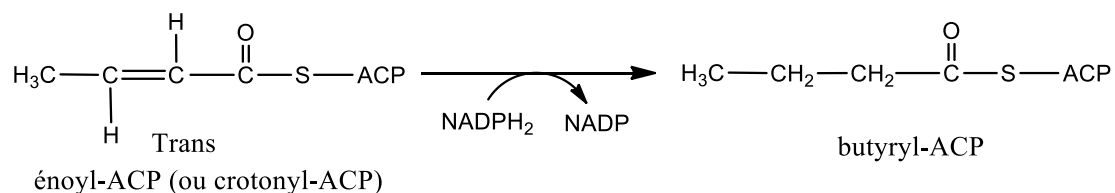


5. Réaction de déshydratation

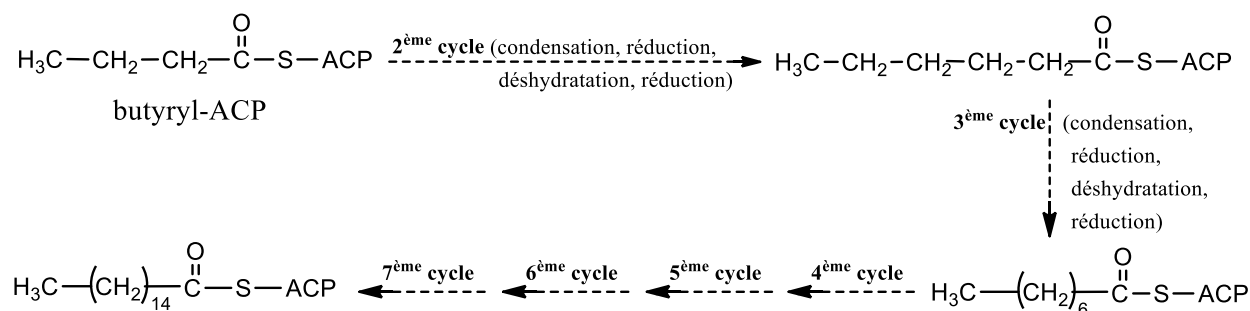
Cette réaction est catalysée par la β -hydroxyacyl-ACP déshydratase



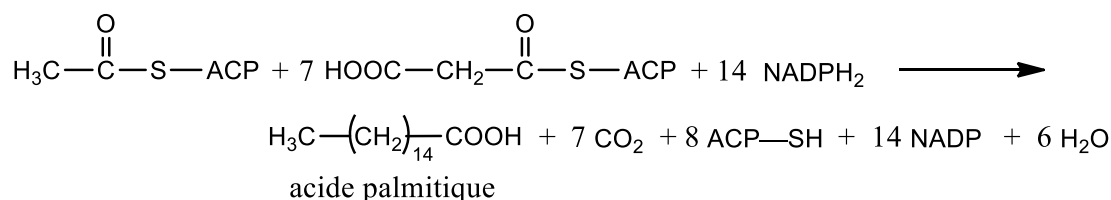
6. Réaction de réduction



Le butyl-ACP subit de nouveau les mêmes étapes de réaction qui commence par une condensation avec le malonyl-ACP, et il s'agrandit ainsi de 2 carbones. Le cycle continue jusqu'à obtention de l'acyl-ACP à 16 carbones par exemple, le palmityl-ACP.



Le palmityl-ACP est hydrolysée par la palmityl thioestérase en libère l'acide palmitique. La réaction globale de la synthèse de l'acide palmitique peut s'écrire



V.3 β -oxydation des acides gras

La dégradation des acides gras saturés ou β -oxydation se fait suivant un cycle décrit par Lynen en 1954.

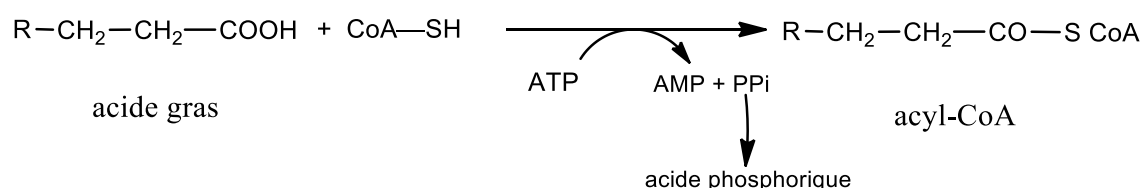
Étapes de la β -oxydation:

La dégradation des acides gras se fait par:

- Oxydation du carbone β
- Rupture de C-C entre α et β
- Libération d'une unité à deux carbones sous forme d'acétylCoA.
- Récurrence à partir de l'extrémité carboxylique.

1. Activation des AG

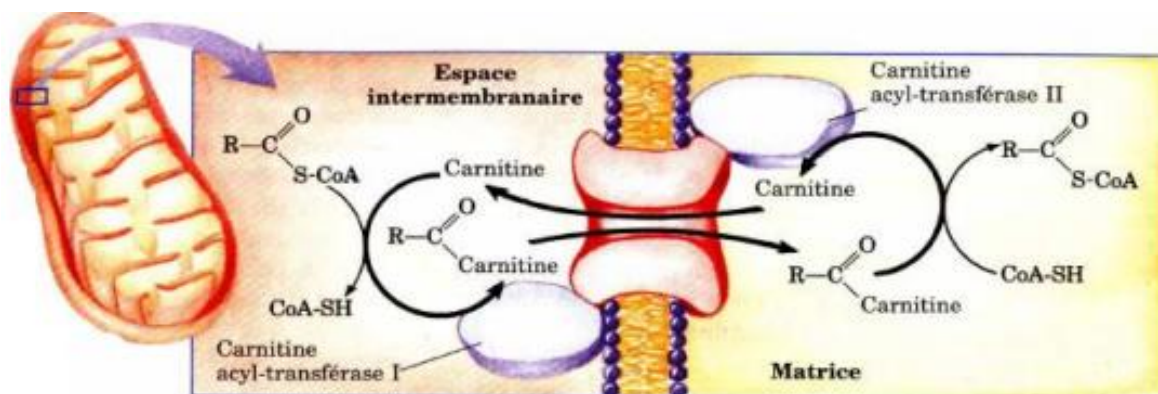
Les AG n'entrent en métabolisme qu'une fois activé sous forme d'acyl CoA. La réaction est catalysée par une thiokinase (acyl CoA synthétase)



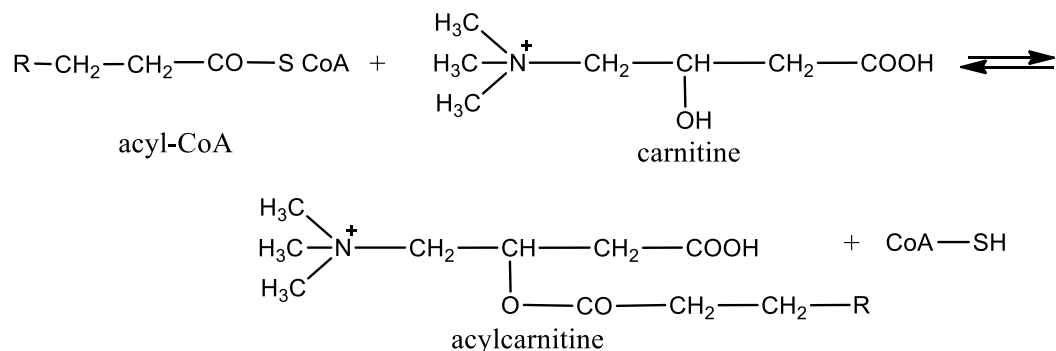
L'hydrolyse du pyrophosphate (PPi) par une pyrophosphatase rend la réaction irréversible.

2. Pénétration de l'acyl-CoA dans la mitochondrie

La membrane mitochondriale interne étant imperméable à l'acyl-CoA, il doit être transporté dans la matrice [mitochondriale](#) à l'aide d'un transporteur: la navette carnitine.



La réaction de l'acyl CoA avec la carnitine pour former l'acylcarnitine est catalysée par d'acyl- CoA carnitine transférase.



La réaction inverse se produit à l'intérieur de la mitochondrie. L'acyl-CoA est reformé, il va être soumis à une suite d'oxydation.

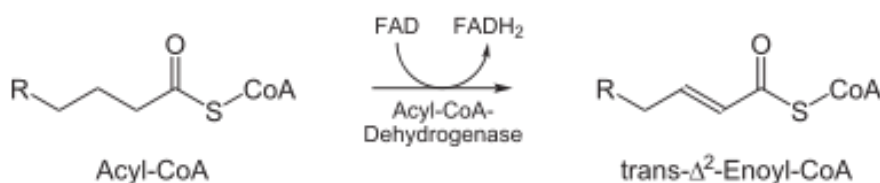
3. Oxydation mitochondriale

La voie de la β oxydation comporte 4 réactions récurrentes permettant l'oxydation du $\text{C}\beta$ des acyl-CoA et la libération d'acétyl-CoA.

Cette voie est cyclique car chaque étape de 4 réactions: oxydation, hydratation, oxydation et thiolysse, part d'un acyl-CoA et aboutit à la formation d'un acyl-CoA raccourci de 2C (hélice de Lynen).

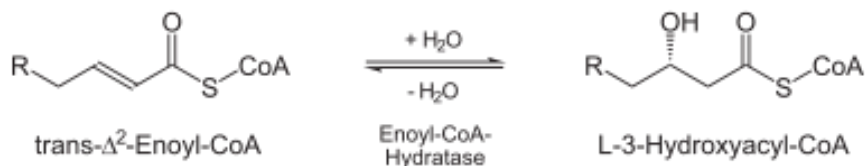
Réaction 1: déshydrogénation

Sous l'action d'une acyl-CoA-déshydrogénase (enzyme à FAD) la déshydrogénation donnant un trans enoyl-CoA et une molécule de FADH_2 . L'enzyme est lié à la membrane mitochondriale interne



Réaction 2: hydratation

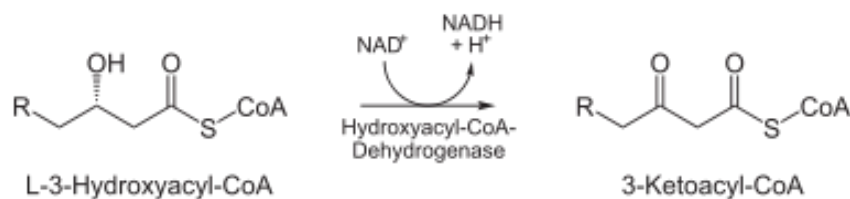
Hydratation de la double liaison est catalysée par la déhydroacyl-CoA-hydratase, donnant naissance à un composé hydroxylé : le β -hydroxyacyl-CoA.



Cette réaction est réversible.

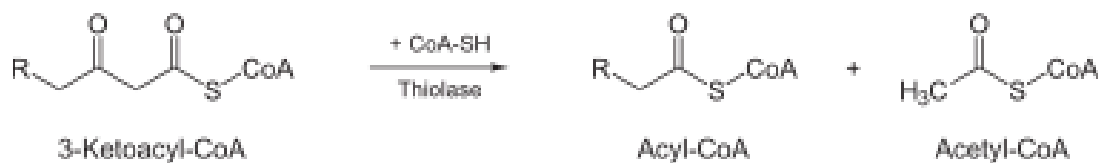
Réaction 3: déshydrogénation

L'alcool est déshydrogéné en cétone, réaction catalysée par l'hydroxyacyl-CoA-déshydrogénase, enzyme à NAD. Le produit formé est le β -cétoacyl-CoA.

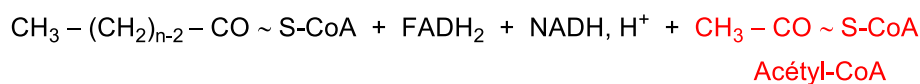


Réaction 4: thiolylse

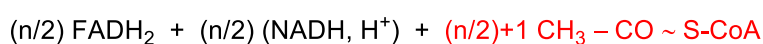
Le β -cétoacyl-CoA, en présence de β -cétotiolase, subit une rupture, appelée thiolytique, en libérant l'acétyl-CoA et en formant un acyl-CoA avec 2 carbones en moins, par fixation du CoA au point de rupture.



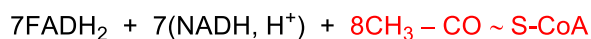
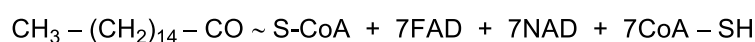
L'acyl-CoA reprend le même cycle de 4 réactions (déshydrogénation, hydratation, déshydrogénation, thiolylse) jusqu'à ce que la chaîne carbonée soit complètement découpée en molécules d'acétyl-CoA.

Bilan chimique:**1. Après un tour de cycle**

Un tour de cycle libère une molécule à 2 C: l'acétyl-CoA

2. Après oxydation totale**Exemple de l'acide palmitique:**

On a 16C. Pour sa dégradation complète, il faut 7 tours de cycle, le dernier tour libérant 2 X 2C.

**Conclusion :**

L'oxydation complète d'un acide gras à 2n C se fait par n-1 tours de cycle. Le dernier tour conduit à la formation de deux molécules d'acétyl-CoA.

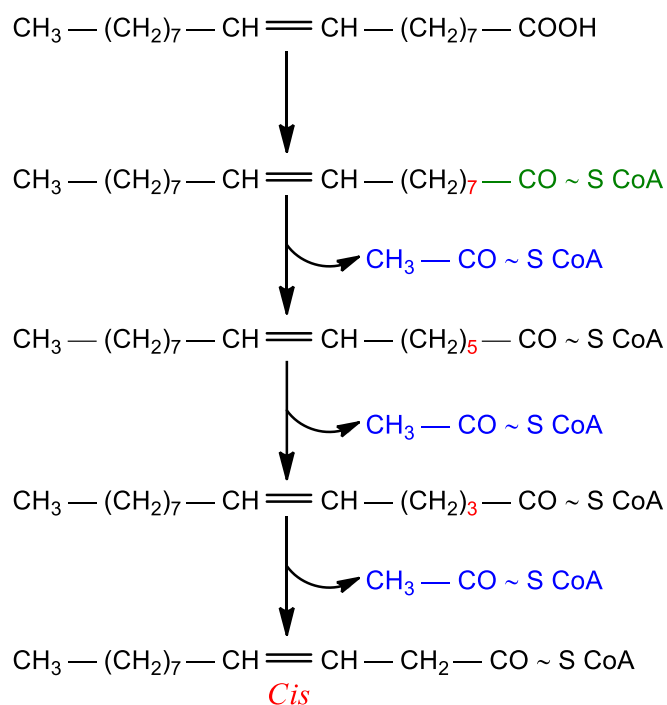
Dans le cas des acides gras saturés à nombre impair d'atomes de carbone, le dernier tour de conduit à la formation d'une molécule d'acétyl-CoA et une molécule de propionyl-CoA, Ce dernier est transformé en succinyl ~S-CoA qui rejoint le cycle de Krebs.

V.4 Oxydation des acides gras insaturés

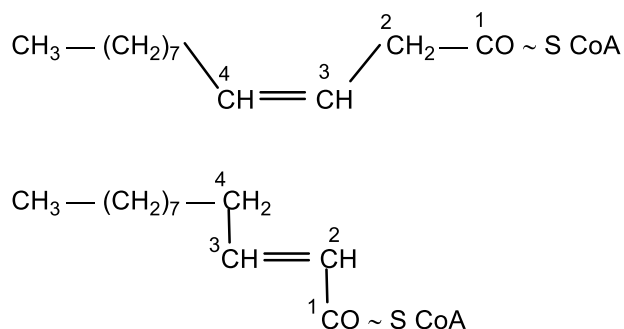
Les doubles liaisons des AG insaturés ne sont pas placées dans des positions correctes pour la β -oxydation. Après un certain nombre de coupures d'acétyles, l'enzyme déhydroacyl-CoA isomérase, déplace la double liaison et transforme l'isomérisie cis en transe. Ce qui va permettre à la β -oxydation de se poursuivre

Exemple de l'acide oléique:

Elimination de 3 chaînons d'acétyl CoA par action successive de 3 tours de cycle



Transforme l'isomérisme cis en trans :

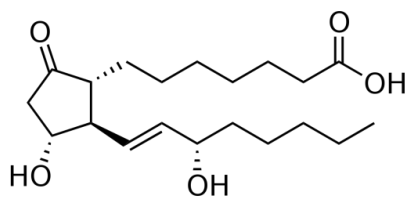


Après le déplacement de C=C et transfert cis en trans le cycle de β oxydation commence de se poursuivre.

V.5 Biosynthèse des leucotriènes, des prostaglandines et des tromboxanes

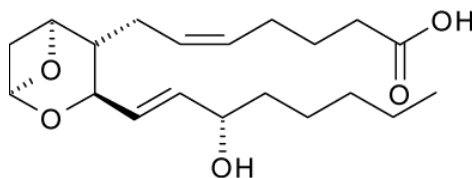
V.5.1 Présentation :

1. Les **Prostaglandines** sont caractérisées par un cycle pentagonal à 5C.

prostaglandine E₁ (PGE₁)

On les nomme par 2 lettres : **PG**, suivi d'une 3^{ème} : **D, E, F, G ou H** (selon les groupements cétones ou alcools présents sur le cycle) puis un numéro en indice: **1, 2 ou 3** indiquant la série (càd le nombre de double liaison sur les chaînes latérales). Ex : PGF₂, PGE₁

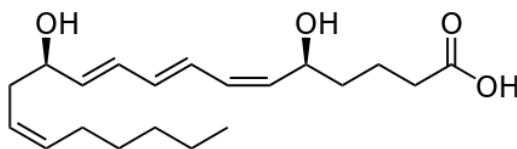
2. Les **Thromboxanes** sont caractérisés par un cycle hexagonal à 5C et 1O



Thromboxane A₂ (TXA₂)

On les nomme par 2 lettres : **TX** suivies d'une 3^{ème} : **A ou B** (selon la nature du cycle) puis un numéro en indice : **1, 2 ou 3** pour la série. Ex : TXA₂ et TXB₂.

3. Les **Leucotriènes** sont des AG non cyclique. Le nombre de doubles liaisons sur la chaîne hydrocarbonée est variable, tout comme la nature des groupements qui y sont fixés (hydroxyles, epoxydes, acides aminés). La fonction carboxylique à l'extrémité de la chaîne est toujours conservée

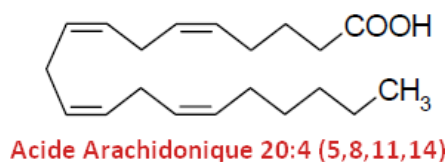


Leucotriène B₄ (LT B₄)

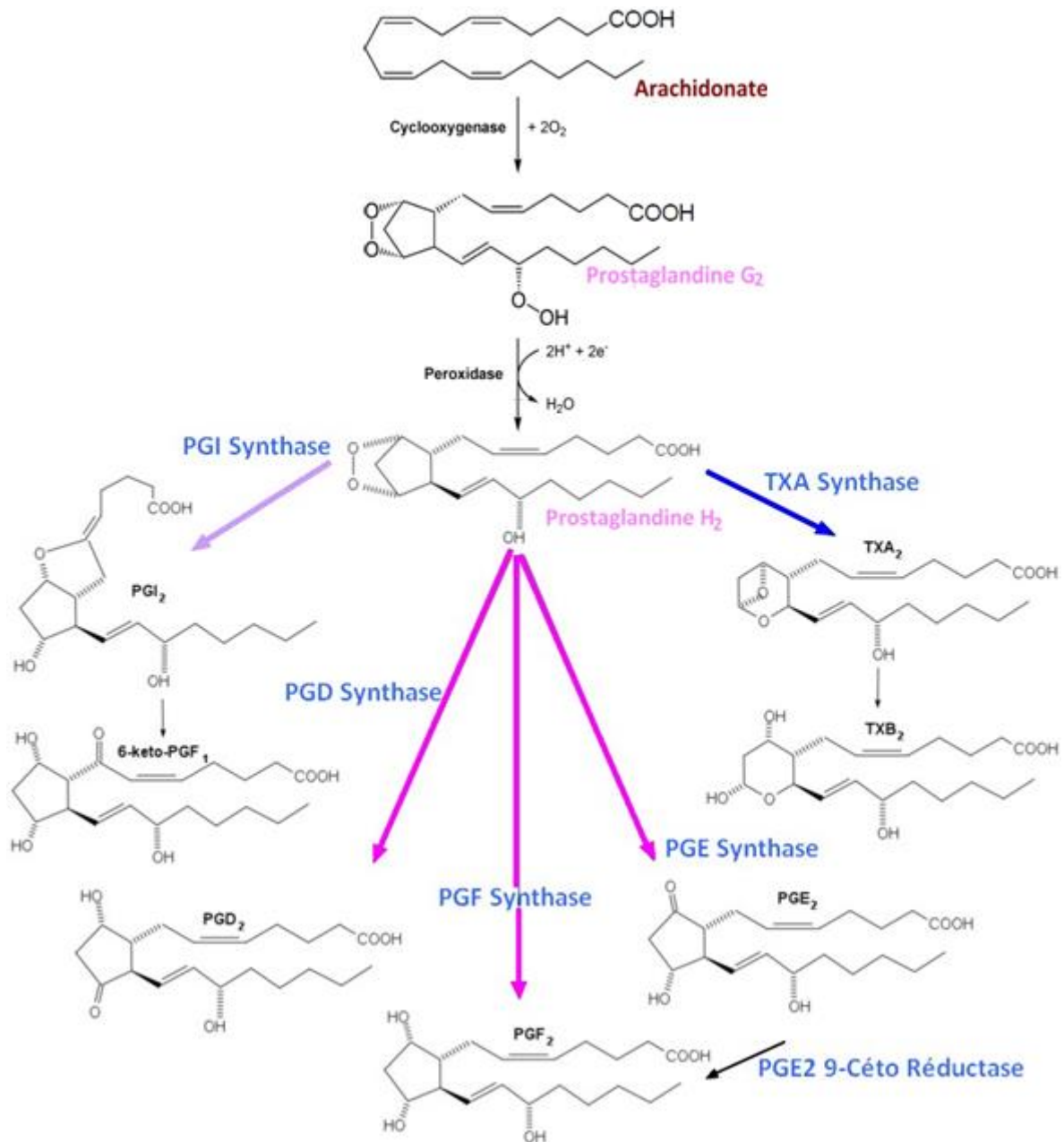
On les nomme par deux lettres: LT suivies d'une 3^{ème}: A, B, C, D, E ou (selon les groupements fixés sur la chaîne hydrocarbonée) puis un numéro en indice: 3, 4 ou 5 indiquant la série (nombre de doubles liaisons)

V.5.2 Biosynthèse des prostaglandines et des tromboxanes

Le principal précurseur de biosynthèse de prostaglandine et de tromboxane est l'Acide Arachidonique (AA), un ω-6 à 20C et 4 doubles liaisons. Il est présent dans les Glycérophospholipides des membranes.

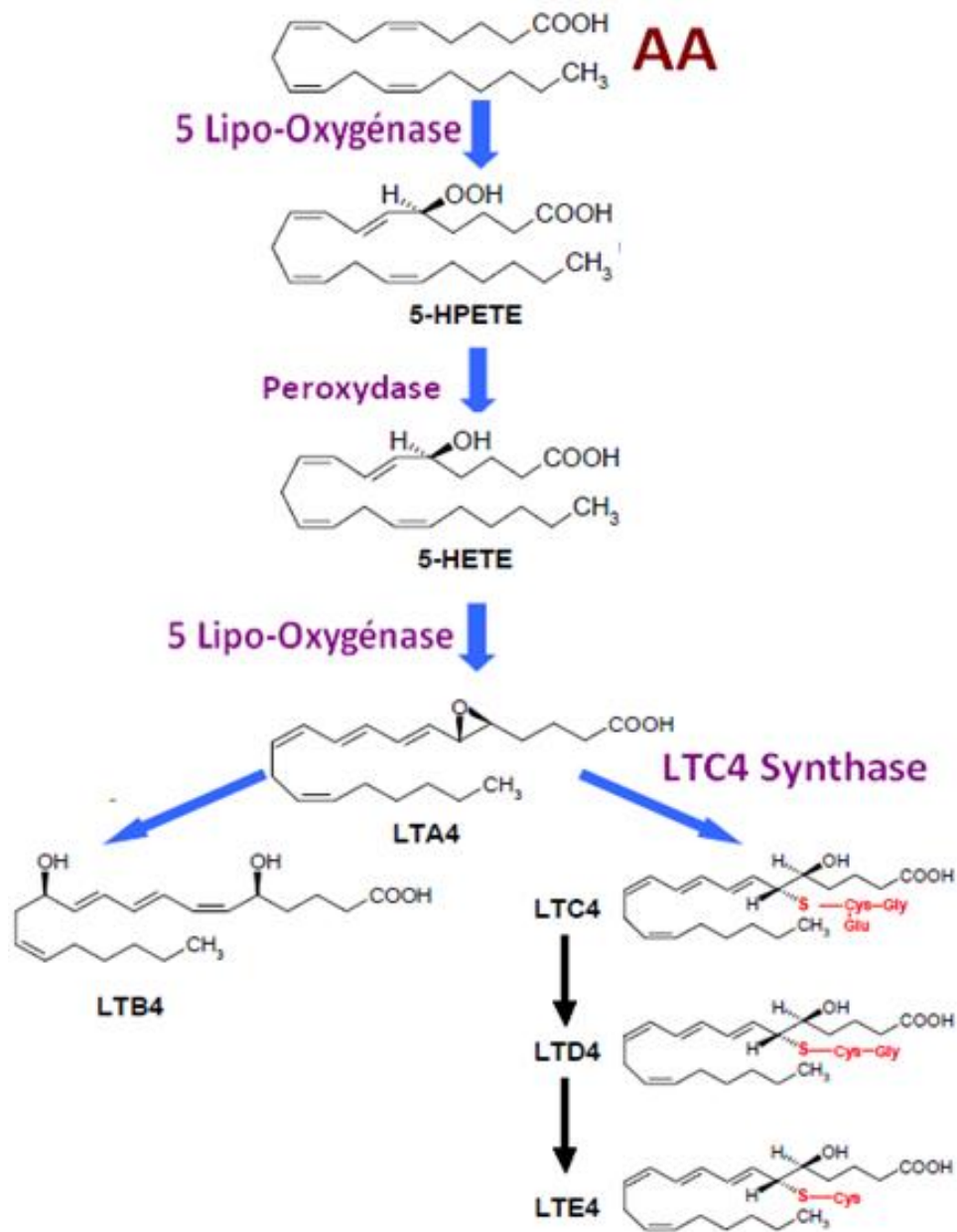


La synthèse est réalisée par la voie Cyclo-oxygénase



V.5.3 Biosynthèse des leucotriènes

La synthèse de leucotriène par l'acide Arachidonique (AA) est réalisée selon la voie Lipo-oxygénase.



Exercice 1:

Ecrire la formule semi-développée d'un acide gras polyinsaturé possédant 20 atomes de C et quatre doubles liaisons dont la première est située entre les carbones 5 et 6. Donner sa nomenclature chimique et son symbole. A quelle série appartient-il

Exercice 2:

Cocher parmi les propriétés suivantes attribuées à l'acide stéarique les deux qui sont incompatibles : - Il possède 18 atomes de C, il est insoluble dans l'eau, il fixe de l'iode, il peut former des esters avec les alcools, il est saturé, il donne avec la soude des sels (savons) soluble dans l'eau.

Exercice 3:

Ecrire la réaction d'estérification conduisant au 1-palmityl 2-stéaryl 3-lauryl glycérol.

Données : acide palmitique C16 :0 ; acide stéarique C18 :0 ; acide laurique C12 :0.

Écrire sous forme semi-développée la réaction conduisant au triester du glycérol et de l'acide n-Dodécanoïque (C12:0).

Exercice 4:

Préciser en justifiant la réponse, le caractère hydrophile, lipophile (hydrophobe) ou amphiphile des composés suivants : un triglycéride (triacylglycérol), une lécithine (phospholipide), le cholestérol, un ester d'acide gras et de cholestérol.

Exercice 5:

Quelle est la formule développée d'un triglycéride homogène du glycérol avec un acide gras saturé dont l'indice de saponification = 208,4 ? (KOH = 56).

Exercice 6:

Un triglycéride de poids moléculaire 800 présente un indice d'iode égal à 100. Sachant que le poids atomique de l'iode est égal à 127, que peut-on déduire sur la structure de ce triglycéride ?

Exercice 7:

L'oxydation permanganatique d'un acide gras polyinsaturé a conduit à la formation (par mole d'acides gras) : d'une mole d'acide caproïque (monoacide en C6), trois moles d'acides

malonique (diacides carboxylique en C3) et une mole d'un diacide carboxylique en C5. Quel est la formule et le nom de cet acide gras ?

Exercice 8:

Un acide gras possédant une double liaison est oxydé par le permanganate de potassium à chaud. L'analyse des produits obtenus montre qu'il y a 2 composés : un acide : $C_9H_{18}O_2$ et un diacide : $C_9H_{16}O_4$. Retrouver la formule développée de l'acide gras initial. Donner son nom ? (nom usuel ou nom systématique).

Références bibliographiques :

1. Chimie bioorganique, Maurice Santelli, Médecine Sciences Publications, 2012.
2. Chimie bioorganique et médicinale du fluor - De Jean-Pierre Bégué et Danièle Bonnet-Delpon (EDP Sciences), 2005.
3. Chimie organique des processus biologiques, John Mc Murry, Tadhg Begley, DE BOECK, 2006.
4. Chimie organique 2. I. Paquin, D. Thoraval, A. Arpin, A. Lachapelle, Chenelière Education, 2013.
5. Chimie des produits naturels et des êtres vivants, Said Rahal, Office des Publications Universitaires, 2016.