

## COMPOSITION DE CHIMIE – B – (U) (Durée : 6 heures)

L'utilisation des calculatrices est autorisée pour cette épreuve.

Le sujet comprend 23 pages numérotées de 1 à 23.

★ ★ ★

Les parties 1 et 2 sont indépendantes. Si vous remarquez une erreur dans l'énoncé, expliquez pourquoi vous pensez qu'il s'agit d'une erreur et poursuivez la rédaction de votre réponse.

### 1 Première partie : Synthèse de la (+)-Gelsemine

Un soin particulier est attendu dans l'écriture des mécanismes réactionnels ; les formules utilisées dans les réponses aux questions de cette partie portant un astérisque (\*) après le numéro devront obligatoirement être des formules de Lewis et faire apparaître les doublets non liants et les formes mésomères des intermédiaires réactionnels s'il y a lieu.

Des études récentes ont montré que la (+)-Gelsemine (FIGURE 1), un alcaloïde de structure complexe, était un antinociceptif efficace et spécifique pour lutter contre les douleurs chroniques.

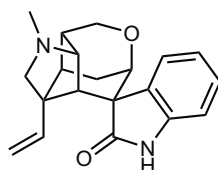


FIGURE 1 – Formule de la (+)-Gelsemine

Une stratégie de synthèse efficace de la (+)-Gelsemine a été décrite en 2015 par Qiu *et al.* dans le journal *Nature Communications* (2015, 6, p. 7204). Ce sujet s'inspire de cette synthèse.

#### 1.1 Synthèse énantiosélective d'un 2-azabicyclo[2.2.2]octane

L'acroléine **1** réagit avec la 1,2-dihydropyridine **2** pour conduire au 2-azabicyclo[2.2.2]octane **3** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères ( $\pm$ )-**3a** et ( $\pm$ )-**3b** dans un rapport 50 : 1 (FIGURE 2 et TABLEAU 1 entrée 1).

Entrée	Catalyseur	Produits	Rendement	Rapport	<b>3a</b>	<b>3b</b>
				<b>3a :3b</b>	ee (%)	ee (%)
1	Aucun	<b>3a,b</b>	75 %	50 : 1	0	0
2	<b>4</b>	<b>3a</b>	91 %	100 : 0	99 ( <i>S</i> )	-

TABLEAU 1

Q. 1. \* Donner le nom et le mécanisme de cette réaction.

Q. 2. Quels autres régioisomères aurait-on pu attendre ?

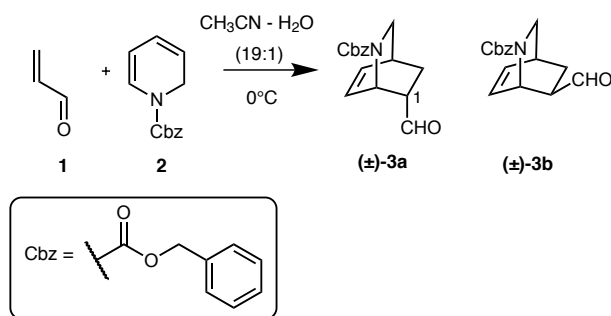
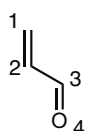
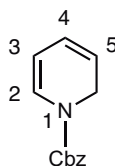


FIGURE 2



orbitale	1	2	3	4
énergie (eV)	-14,70	-11,01	-0,14	1,85
nombre d'électrons	2	2	0	0
C1	0,22	-0,59	-0,66	-0,42
C2	0,42	-0,58	0,25	0,65
C3	0,58	0,01	0,56	-0,59
O4	0,66	0,56	-0,44	0,25

TABLEAU 2 – Orbitales  $\pi$  de l'acroléine **1**



orbitale	1	2	3	4	5
énergie (eV)	-11,81	-9,89	-7,12	4,06	7,48
nombre d'électrons	2	2	2	0	0
N1	0,16	0,42	0,46	-0,22	-0,06
C2	0,28	0,14	-0,28	0,56	0,43
C3	0,33	-0,07	-0,41	-0,34	-0,65
C4	0,17	-0,36	0,18	-0,43	0,59
C5	0,21	-0,27	0,35	0,51	-0,37

TABLEAU 3 – Orbitales  $\pi$  de 1,2-dihydropyridine **2**

**Q. 3.** Les TABLEAUX 2 et 3 donnent les énergies des orbitales  $\pi$  de l'acroléine **1** et de la 1,2-dihydro-pyridine **2**, le nombre d'électrons dans chaque orbitale, ainsi que les coefficients des orbitales atomiques  $2p$  dans les orbitales moléculaires. Donner une explication pour la régiosélectivité observée lors de la formation de **(±)-3a** et **(±)-3b**.

**Q. 4.** Comment peut-on expliquer la formation préférentielle du diastéréoisomère **(±)-3a** ?

**Q. 5.** Comment peut-on déterminer expérimentalement le rapport des deux diastéréoisomères ?

**Q. 6.** Donner l'excès diastéréoisomérique de cette réaction.

L'utilisation de l'oxazolidine **4** (0,1 équivalent) comme organocatalyseur chiral permet d'obtenir **3a** avec un excès énantiomérique > 99 % (TABLEAU 1 entrée 2). L'énantiomère dont le carbone C1 est de descripteur stéréochimique *S* est dans ce cas formé de manière préférentielle. Un intermédiaire chiral est formé avant que la réaction de cyclisation ait lieu.

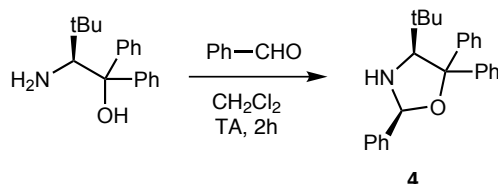


FIGURE 3

**Q. 7.** \* La synthèse de l'oxazolidine **4** est présentée sur la FIGURE 3. Proposer un mécanisme pour cette réaction. *La stéréochimie obtenue ne sera pas justifiée.*

**Q. 8.** Donner les descripteurs stéréochimiques des différents centres stéréogènes présents dans **4**. Combien de stéréoisomères possède **4** ?

**Q. 9.** Les amines secondaires ( $R_1R_2NH$ ) peuvent réagir avec des dérivés carbonyles ( $R_3R_4C=O$ ) pour former des iminiums ( $R_1R_2N^+=CR_3R_4$ ). Proposer un mécanisme qui explique comment l'organocatalyseur **4** intervient dans la formation de **3a**. *Ici seul le mécanisme est demandé, la justification de la stéréochimie observée ne l'est pas.*

**Q. 10.** Expliquer pourquoi l'emploi d'un catalyseur chiral permet de rendre la réaction énantio-sélective.

**Q. 11.** Donner la structure de l'énantiomère obtenu lors de la formation de **3a** catalysée par l'organocatalyseur **4**. Comment peut-on déterminer la pureté énantiomérique de **3a** ?

## 1.2 Synthèse totale de la (+)-Gelsemine

Le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton de la (+)-Gelsemine est décrit ci-dessous :

RMN  $^1H$  (400 MHz, solvant  $CDCl_3$ )  $\delta$  **7,46** (s large, 1H), **7,43** (d, 1H,  $^3J = 7,6$  Hz), **7,20** (t, 1H,  $^3J = 7,6$  Hz), **7,02** (t, 1H,  $^3J = 7,6$  Hz), **6,89** (d, 1H,  $^3J = 7,6$  Hz), **6,25** (dd, 1H,  $^3J = 18,0$  Hz; 11,2 Hz), **5,11** (d, 1H,  $^3J = 11,2$  Hz), **4,96** (d, 1H,  $^3J = 18,0$  Hz), 4,12 (d, 1H,  $^3J = 10,8$  Hz), 3,92 (d, 1H,  $^3J = 9,6$  Hz), 3,84 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,85 - 2,77 (m, 2H), 2,78 (d, 1H,  $^3J = 8,0$  Hz), 2,45 (d, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz), 2,36 - 2,29 (m, 2H), **2,27** (s, 3H), 2,04 - 2,00 (m, 2H).

Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm par rapport au tétraméthylsilane (s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; dd : doublet de doublet ; m : multiplet). Des tables de déplacements chimiques et de constantes de couplage sont données à la fin de la partie 1.

**Q. 12.** Attribuer les signaux indiqués en gras.

**Q. 13.** Pourquoi les signaux à 7,20 et 7,02 ppm apparaissent-ils sous forme de triplet et non sous forme de doublet de doublet comme on pourrait l'attendre ?

La synthèse totale de la (+)-Gelsemine commence par la préparation de l'intermédiaire **9** par la séquence réactionnelle présentée sur la FIGURE 4. Dans un premier temps le composé **5-Z** réagit avec la 1,2-dihydropyridine **6** en présence de quantité catalytique d'oxazolidine **4**. Le

produit de la réaction est directement traité avec un équivalent de tétrahydroborate de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ) pour donner le produit **7** de formule moléculaire  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  avec un rendement de 77 %. L'ajout de  $\text{D}_2\text{O}$  lors de l'analyse par RMN (dans  $\text{CDCl}_3$ ) montre que le composé **7** ne possède pas de proton échangeable. La réaction de **6** avec le stéréoisomère **5-E** conduit après traitement avec  $\text{NaBH}_4$  au produit **8** de formule moléculaire  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ . Le traitement de **8** avec une base encombrée comme le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) au reflux du toluène conduit à **7** de manière quantitative. Le composé **7** réagit ensuite avec un équivalent d'hydruure de diisobutylaluminium (Dibal-H) dans le dichlorométhane à  $-78^\circ\text{C}$  pour conduire après traitement aqueux à l'hémiacétal **9** sous forme d'un mélange de deux stéréoisomères non-séparables avec un rendement de 90 %.

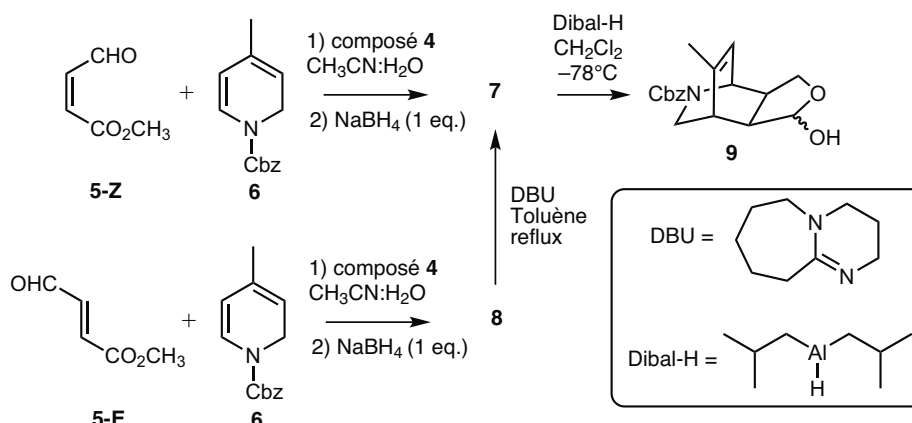


FIGURE 4

- Q. 14.** Donner la structure du composé **7**.
- Q. 15.** \* Proposer une séquence mécanistique expliquant la formation du composé **7** à partir des composés **6** et **5-Z**. En s'appuyant sur la partie 1.1, justifier la stéréochimie du produit obtenu.
- Q. 16.** Pourquoi les auteurs ont préféré utiliser  $\text{NaBH}_4$  plutôt que le tétrahydroaluminate de lithium ( $\text{LiAlH}_4$ ) ?
- Q. 17.** Donner la structure du composé **8**. Justifier.
- Q. 18.** \* Donner le mécanisme de la transformation de **8** en **7**.
- Q. 19.** \* Une molécule de Dibal-H fournit un équivalent d'hydruure  $\text{H}^-$ . Proposer un mécanisme pour la formation du composé **9**. Pourquoi obtient-on deux stéréoisomères lors de cette réaction ? Quelle relation de stéréoisomérisme relie ces deux stéréoisomères ?
- Q. 20.** Pourquoi la transformation de **7** en **9** est-elle réalisée à  $-78^\circ\text{C}$  ? Aurait-on pu utiliser  $\text{LiAlH}_4$  pour effectuer cette réaction ? Si non, quel(s) composé(s) aurait-on obtenu(s) ?

L'intermédiaire **9** réagit ensuite avec le chlorure de phosphonium **10** préalablement traité avec un équivalent de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium ( $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{N}^-$ ,  $\text{K}^+$  ou  $\text{KHMDS}$ ; base forte et encombrée) dans le tétrahydrofurane (THF) à  $0^\circ\text{C}$ . Le composé **11** obtenu, de formule moléculaire  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ , est ensuite traité avec une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique (APTS) dans le méthanol pour conduire au composé **12**.

- Q. 21.** Proposer une méthode de synthèse du chlorure de phosphonium **10**.
- Q. 22.** Donner la structure et nommer le composé intermédiaire formé par action du bis(triméthylsilyl)amidure de potassium sur le composé **10**.

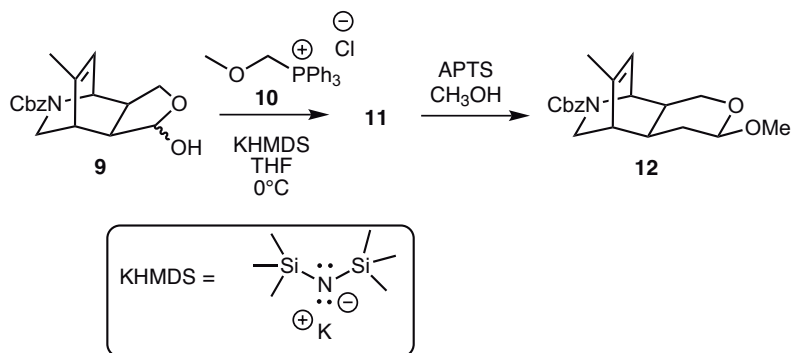


FIGURE 5

**Q. 23.** Donner la structure du composé **11** (obtenu sous forme d'un seul stéréoisomère de configuration *Z*) et nommer la réaction permettant sa formation.

**Q. 24.** Donner la formule de Lewis de l'acide paratoluènesulfonique (APTS) (autre nom de l'APTS : acide 4-méthylbenzènesulfonique) de formule moléculaire  $C_7H_8O_3S$ .

**Q. 25.** Les  $pK_A$  de l'APTS, de l'acide benzoïque, de l'acide méthanesulfonique et de l'acide acétique sont respectivement  $-6,5$ ,  $4,2$ ,  $-1,9$  et  $4,8$ . Justifier l'évolution de l'acidité entre ces différents acides.

**Q. 26.** \* Proposer un mécanisme pour la formation du composé **12**. Justifier la régiosélectivité observée.

La réaction du composé **12** avec l'ozone ( $O_3$ ) à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  dans le dichlorométhane conduit au composé **13** de formule moléculaire  $C_{20}H_{25}NO_6$ . Le traitement de **13** avec 0,3 équivalent de méthanoate de sodium ( $NaOMe$ ) dans le méthanol conduit majoritairement au composé **14**.

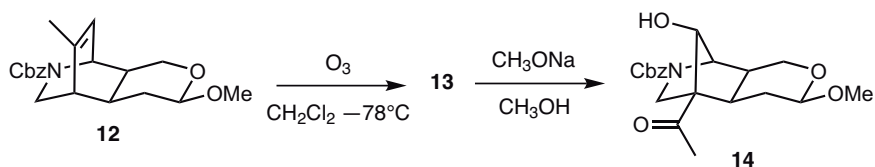


FIGURE 6

**Q. 27.** Sachant que la molécule d'ozone ( $O_3$ ) n'est pas cyclique, donner sa structure de Lewis. Préciser les formes mésomères possibles de cette molécule.

**Q. 28.** L'ozone a un moment dipolaire de  $0,49\text{ D}$ . Expliquer pourquoi l'ozone est polaire.

**Q. 29.** La réaction d'un alcène ( $R_1R_2C=CR_3R_4$ ) avec l'ozone ( $O_3$ ), appelée ozonolyse, conduit au clivage de la double liaison de l'alcène et à la formation de deux groupements carbonyles ( $R_1R_2C=O$  et  $R_3R_4C=O$ ). En déduire la structure du composé **13**.

**Q. 30.** \* Donner le mécanisme de formation du composé **14**. Quels autres régioisomères aurait-on pu attendre lors de cette réaction ? Proposer une explication pour la formation majoritaire du composé **14**.

Le composé **14** réagit ensuite avec 1,1 équivalent de tétrahydroborate de sodium ( $NaBH_4$ ) dans le méthanol à  $0\text{ }^\circ\text{C}$  pour conduire au composé **15** de formule moléculaire  $C_{20}H_{27}NO_6$  sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères inséparables. Ce mélange est ensuite mis en réaction avec deux équivalents de chlorure de méthanesulfonyle ( $Ms-Cl$ ) en présence de deux équivalents de

triéthylamine ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) dans le dichlorométhane à  $0^\circ\text{C}$  pour donner le composé **16** de formule moléculaire  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_{10}\text{S}_2$  sous forme d'un mélange de diastéréoisomères inséparables. Le composé **16** est ensuite chauffé au reflux du toluène en présence d'une base, le diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) (voir FIGURE 4 pour sa formule), pour conduire de manière sélective au composé **17** de formule moléculaire  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S}$ . Le traitement de ce dernier avec  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF permet de réduire le groupement carboxybenzyl (Cbz) en groupement méthyl pour conduire au composé **18** de formule moléculaire  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$ . Le composé **18** est traité avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique  $6\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  dans le tétrahydrofurane (THF) pendant 3 heures pour donner l'hémiacétal **19** sous forme de deux stéréoisomères (rapport 2 : 1) notés arbitrairement **19a** et **19b**.

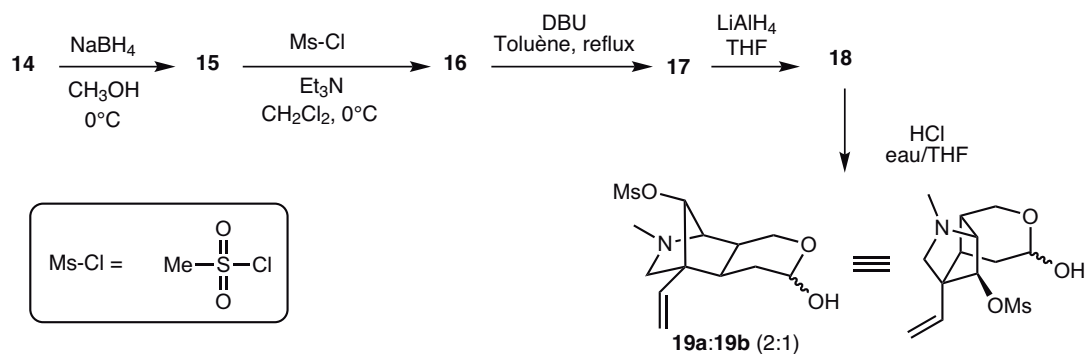


FIGURE 7

**Q. 31.** Donner la structure du composé **15**.

**Q. 32.** Le chlorure de méthanesulfonyle ( $\text{Ms-Cl}$ ) peut être synthétisé à partir de l'acide méthanesulfonique en utilisant des conditions analogues à celles utilisées lors de la synthèse des chlorures d'acyle à partir des acides carboxyliques. Proposer des conditions expérimentales pour l'obtention du chlorure de méthanesulfonyle et donner l'équation bilan de la réaction envisagée.

**Q. 33.** \* Donner la structure du composé **16** et proposer un mécanisme pour sa formation. Quel est le rôle de la triéthylamine ?

**Q. 34.** \* Donner la structure du composé **17** et le mécanisme de sa formation. Expliquer la régiosélectivité observée.

**Q. 35.** Donner la structure du composé **18**. \* Proposer un mécanisme pour sa formation.

**Q. 36.** Donner le mécanisme de formation de **19**.

Le composé **19** réagit ensuite avec l'oxindole **20** au reflux du méthanol en présence de quantité catalytique de pipéridine (amine secondaire cyclique) pour conduire au produit de condensation **21** sous forme d'un mélange de quatre stéréoisomères inséparables (rendement 85 %). Le composé **21** est ensuite traité avec un équivalent de diisopropylamide de lithium (LDA), une base forte et encombrée, puis avec du chlorure de diéthylaluminium ( $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ) dans le toluène à  $90^\circ\text{C}$ , pour conduire au composé **22** sous forme d'un seul isomère avec un rendement de 32 %. Le clivage du groupement protecteur méthoxyméthyle ( $\text{MOM} = -\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ) conduit finalement à la (+)-Gelsemine.

**Q. 37.** Sachant que la formation de **21** implique plusieurs étapes élémentaires, proposer un mécanisme expliquant sa formation. Détailler les différentes étapes impliquées dans ce mécanisme. Expliquer pourquoi l'on obtient quatre stéréoisomères.

**Q. 38.** Donner la structure de **22** et le mécanisme de sa formation. Quelles sont les conditions stéréochimiques à remplir pour que cette réaction ait lieu ? Quel autre isomère aurait-on pu

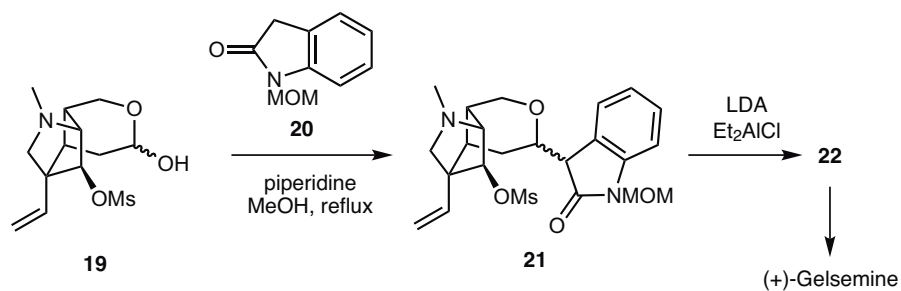


FIGURE 8

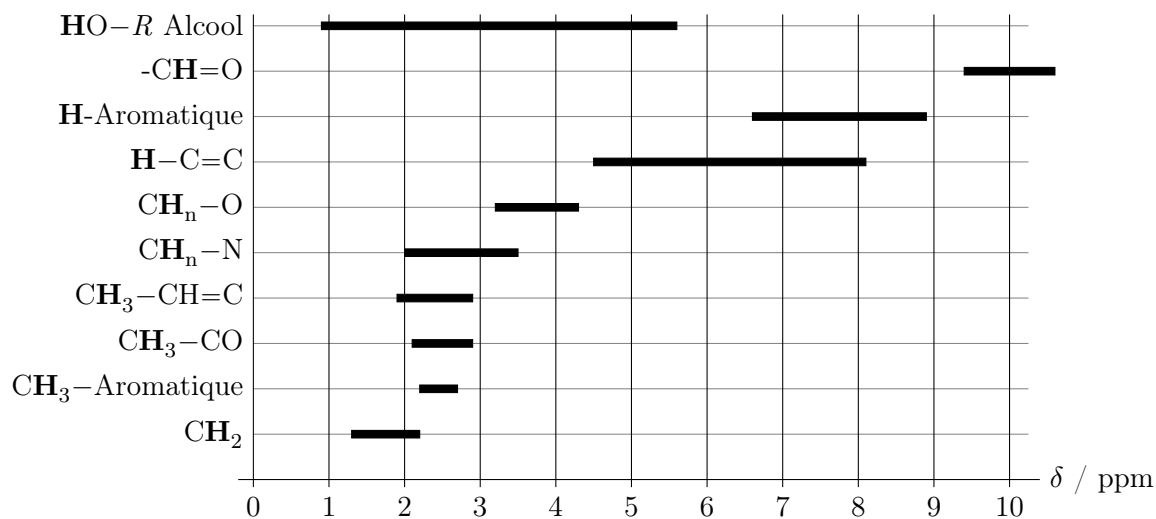
attendre lors de cette réaction? Expliquer pourquoi ce dernier ne se forme pas. Expliquer le faible rendement observé.

**Q. 39.** La transformation de **21** en **22** n'a pas lieu si la réaction est effectuée en absence de  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ . Donner la structure de Lewis de  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  (l'aluminium est de numéro atomique  $Z(\text{Al}) = 13$ ). En déduire ses propriétés et son rôle dans la formation de **22**.

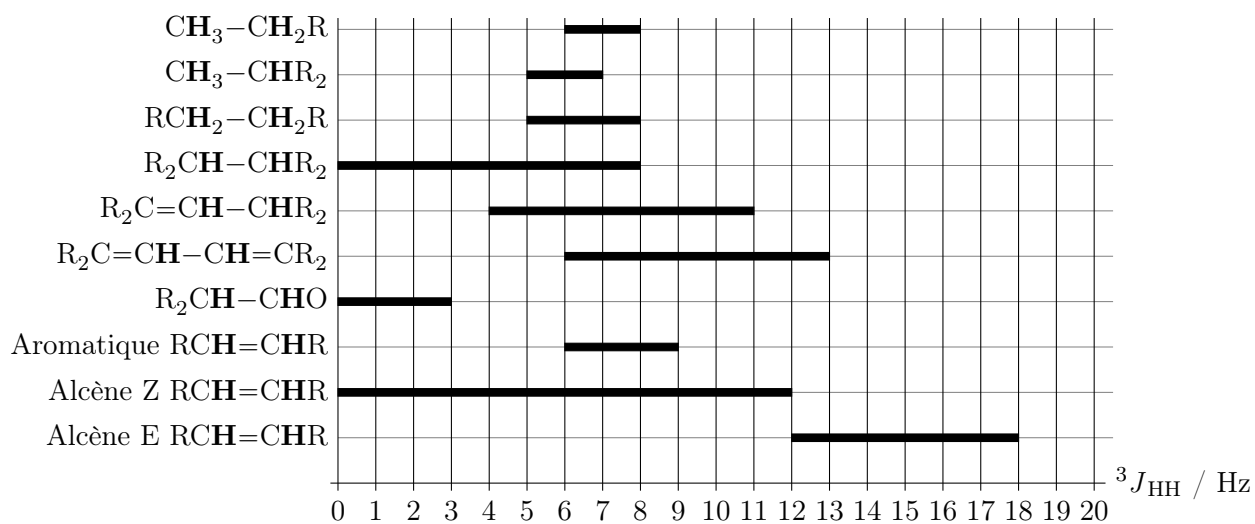
**Q. 40.** Donner la structure de la (–)-Gelsemine. Comment peut-on adapter la synthèse de la (+)-Gelsemine pour obtenir la (–)-Gelsemine?

## Annexe

Sélection de déplacements chimiques en RMN  $^1\text{H}$  par rapport au tétraméthylsilane :



Constantes de couplage vicinal ( $^3J_{\text{HH}}$ ) (en Hz)





## 2 Seconde partie : Couplages scalaires, du dihydrogène aux protéines

Cette seconde partie se compose de trois sections qui sont organisées comme un parcours en plusieurs étapes, de la chimie théorique à la thermodynamique des protéines. Nous commencerons par l'étude théorique du couplage scalaire spin-spin dans une molécule simple, HD. Dans une deuxième section, nous nous appuyerons sur les résultats obtenus dans la molécule HD pour établir la relation entre conformation et constantes de couplage scalaire spin-spin dans une molécule plus complexe : l'éthane. Enfin, dans la troisième section, nous verrons comment la mesure de constantes de couplage scalaire spin-spin dans les protéines permet d'explorer non seulement leur(s) conformation(s) mais également leurs propriétés thermodynamiques. Les trois sections suivent un parcours logique mais sont en grande partie indépendantes les unes des autres et peuvent être traitées dans l'ordre qui vous convient. Cependant, quelques notions introduites dans une section précédente peuvent être nécessaires pour traiter certaines questions posées dans les sections suivantes. Vous trouverez, à la fin de cette partie, une liste de constantes et, en annexe, une brève introduction à la description de la structure des protéines qui prend l'ubiquitine humaine en exemple.

### 2.1 Couplage scalaire spin-spin dans la molécule HD

Nous allons considérer dans cette section la molécule HD constituée d'un atome d'hydrogène et d'un atome de deutérium, puis un modèle simple décrivant le couplage scalaire spin-spin entre les noyaux d'hydrogène et de deutérium.

#### Orbitales moléculaires de la molécule HD

**Q. 41.** Construire le diagramme d'orbitales moléculaires (OM) de  $H_2$  avec une représentation graphique des orbitales liante et anti-liante. Est-il modifié pour la molécule HD ?

Les orbitales moléculaires de la molécule HD, combinaisons linéaires des orbitales atomiques  $1s$  des deux atomes, que nous noterons  $1s_H$  et  $1s_D$ , sont :

$$\frac{1}{\sqrt{2(1+S)}}(1s_H + 1s_D) \quad \text{et} \quad \frac{1}{\sqrt{2(1-S)}}(1s_H - 1s_D) \quad (1)$$

**Q. 42.** Identifier l'orbitale liante  $\sigma$  et l'orbitale anti-liante  $\sigma^*$ .

Les énergies  $E_1$  et  $E_2$  des deux orbitales moléculaires s'écrivent :

$$E_1 = \frac{\alpha - \beta}{1 - S} \quad \text{et} \quad E_2 = \frac{\alpha + \beta}{1 + S} \quad (2)$$

On définira les intégrales :

- coulombienne, notée  $\alpha$  :

$$\alpha = \iiint_{\text{espace}} 1s_H \mathcal{H} 1s_H^* d\tau \quad (3)$$

- de résonance, notée  $\beta$  :

$$\beta = \iiint_{\text{espace}} 1s_H \mathcal{H} 1s_D^* d\tau \quad (4)$$

- de recouvrement, notée  $S$  :

$$S = \iiint_{\text{espace}} 1s_H 1s_D^* d\tau \quad (5)$$

$\mathcal{H}$  est l'opérateur hamiltonien moléculaire et  $1s_H^*$  est le complexe conjugué de  $1s_H$ . On note que, dans le cas présent :

$$\beta < 0 \quad \text{et} \quad 0 < S < 1$$

**Q. 43.** Identifier l'énergie de l'orbitale moléculaire liante et celle de l'orbitale moléculaire anti-liante. Justifier.

**Q. 44.** Calculer les valeurs numériques de  $\beta$  (en eV) et  $S$  à partir des données fournies à la fin de ce document.

**Q. 45.** Donner la configuration électronique de la molécule HD :

- dans son état de plus faible énergie ;
- dans la configuration électronique d'un état excité de spin électronique total égal à 1, appelé état triplet.

On introduit la matrice  $\mathbf{P}$  de densité de charge et d'ordre de liaison. Chaque élément  $P_{uv}$  de la matrice  $\mathbf{P}$  est défini comme :

$$P_{uv} = 2 \sum_i^{\text{occ.}} |c_{iu}c_{iv}| \quad (6)$$

Les indices  $u$  et  $v$  correspondent aux orbitales atomiques qui constituent l'orbitale moléculaire d'indice  $i$ , c'est-à-dire que  $c_{iu}$  est le coefficient de l'orbitale atomique  $u$  dans l'orbitale moléculaire  $i$ . La somme s'étend sur toutes les orbitales moléculaires  $i$  doublement occupées dans l'état fondamental. Les éléments hors diagonaux de la matrice  $\mathbf{P}$  sont appelés ordres de liaison.

**Q. 46.** Donner l'expression de la matrice  $\mathbf{P}$  pour la molécule HD dans son état fondamental.

**Q. 47.** Les éléments diagonaux de la matrice  $\mathbf{P}$  sont appelés populations électroniques des orbitales atomiques. Commenter ce nom. Calculer dans le cas de HD,  $\text{Tr}(\mathbf{P})$  :

$$\text{Tr}(\mathbf{P}) = \sum_u^{\text{Toutes les O.A.}} P_{uu} \quad (7)$$

Montrer que  $\text{Tr}(\mathbf{P})$  est proche du nombre d'électrons des orbitales moléculaires quand le recouvrement  $S$  est faible.

### Interaction de couplage scalaire dans la molécule HD

Nous allons utiliser les résultats de la partie précédente pour prédire en partie le couplage scalaire entre les noyaux d'hydrogène et de deutérium dans la molécule HD.

En général, on peut écrire la constante de couplage scalaire spin-spin entre deux noyaux  $J_{AB}$  :

$$J_{AB} = \frac{h\gamma_A\gamma_B}{4\pi^2} K_{AB} \quad (8)$$

$K_{AB}$  est appelée constante de couplage réduite.

Une contribution importante au couplage scalaire spin-spin entre deux noyaux est le contact de Fermi. Ce couplage est dû à l'interaction entre les deux noyaux *via* les électrons présents dans les noyaux (on remarquera que la probabilité de présence des électrons dans les noyaux est non-nulle).

Une expression donnée par McConnell (*Journal of Chemical Physics* **1956**, *24*, p. 460) pour cette constante de couplage réduite entre deux noyaux A et B par le contact de Fermi  $K_{AB}^F$  est :

$$K_{AB}^F = K_0 \frac{1}{\Delta E} s_A(0)^2 s_B(0)^2 P_{s_A s_B}^2 \quad (9)$$

- $\gamma_A$  et  $\gamma_B$  sont les rapports magnétogyriques (ou gyromagnétiques) des noyaux A et B respectivement.
- $h$  est la constante de Planck.
- $K_0$  est une constante  $K_0 = 5,30 \times 10^{-58}$  SI.
- $\Delta E$  est l'énergie d'excitation vers l'état triplet électronique.

- $s_A(0)$  (respectivement  $s_B(0)$ ) est la valeur de l'orbitale  $s$  de valence de l'atome A (resp. B) en  $r = 0$ , où  $r$  est la distance au noyau A (resp. B).
- $P_{s_A s_B}$  est l'ordre de liaison (terme hors-diagonal de la matrice  $\mathbf{P}$ ) entre les orbitales  $s_A$  et  $s_B$  dans la molécule AB.

Dans le cas de la molécule HD, on prend :  $s_A = 1s_H$  et  $s_B = 1s_D$ .

**Q. 48.** Si l'on considère l'atome H isolé, quelle est la densité de probabilité de présence d'un électron en un point de l'espace? En déduire la dimension de l'orbitale  $1s_H$  en se référant aux dimensions de longueur, masse et temps.

**Q. 49.** Sachant qu'une constante de couplage est typiquement donnée en Hz, la constante  $K_{AB}^F$  s'exprime en  $\text{kg}\cdot\text{A}^{-2}\cdot\text{s}^{-2}\cdot\text{m}^{-2}$ . Proposer une analyse dimensionnelle de  $K_0$  en ne se référant qu'aux dimensions de longueur, masse, temps et intensité électrique.

**Q. 50.** Discuter qualitativement l'interaction entre les spins nucléaires et les électrons lorsque ces derniers sont (i) dans l'état fondamental ou (ii) dans l'état triplet. Justifier, à partir de cette discussion, la décroissance de  $K_{AB}^F$  avec l'augmentation de l'énergie d'excitation vers l'état triplet électronique  $\Delta E$  (équation 9).

**Q. 51.** Justifier la prise en compte des valeurs des orbitales atomiques  $s_A$  et  $s_B$  en  $r = 0$ .

**Q. 52.** Considérons, uniquement dans cette question, le cas de la molécule  $\text{N}_2$ . On ne prend en compte pour calculer la contribution du contact de Fermi à la constante de couplage scalaire spin-spin entre les deux noyaux d'azote, ni les orbitales  $s$  de cœur, ni les orbitales  $p$ . Proposer une explication pour chaque type d'orbitale.

Pour l'atome d'hydrogène, on donne l'expression de l'orbitale  $1s$  :

$$1s_H(r) = \frac{1}{\sqrt{\pi a_0^3}} e^{-\frac{r}{a_0}} \quad (10)$$

où  $r$  est la distance au noyau et  $a_0$  est le rayon de la première orbite de Bohr.

**Q. 53.** Donner l'expression de  $K_{HD}^F$  ( $K_{AB}^F$  dans le cas du couplage entre les noyaux de H et D dans la molécule HD) et sa valeur numérique.

**Q. 54.** Quelle est la contribution en Hz, notée  $J_{HD}^F$ , du contact de Fermi à la constante de couplage spin-spin, notée, entre les noyaux d'hydrogène et de deutérium dans la molécule HD? Commenter.

### Spectre de résonance magnétique nucléaire de la molécule HD.

On s'intéresse maintenant aux spectres de résonance magnétique nucléaire de la molécule HD, qui permettront de déterminer expérimentalement la constante de couplage  $J_{HD}$ . Pour chaque noyau, on définit le nombre de spin nucléaire  $I$  et le nombre quantique magnétique nucléaire  $m_I$ .  $m_I$  peut prendre les valeurs entières (si  $I$  est entier) ou demi-entières (si  $I$  est un demi-entier) entre  $-I$  et  $+I$  :  $-I, -I + 1, \dots, I - 1, I$ .

La levée de dégénérescence des énergies des états de spin nucléaire due à l'interaction avec un champ magnétique  $B_0$  est appelée effet Zeeman. On donne l'énergie des états de spin due à l'interaction avec ce champ magnétique  $B_0$  :  $E_{m_I} = -m_I \hbar \gamma B_0$ , où  $\hbar$  est la constante de Planck réduite et  $\gamma$  le rapport magnétogyrique du noyau.

**Q. 55.** Représenter cette levée de dégénérescence dans le cas d'un spin 1/2 et dans le cas d'un spin 1 (le nombre de spin du deutérium est  $I_D = 1$ ).

**Q. 56.** Représenter schématiquement le spectre de RMN du deutérium dans la molécule HD en indiquant les valeurs des fréquences des signaux en fonction, entre autres, du champ magnétique  $B_0$  et du couplage  $J_{HD}$ .

**Q. 57.** Représenter schématiquement le spectre de RMN du proton dans la molécule HD en indiquant les valeurs des fréquences des signaux en fonction, entre autres, du champ magnétique

$B_0$  et du couplage  $J_{HD}$ . Discuter la différence entre ce spectre et celui obtenu si ce proton était couplé à deux protons magnétiquement équivalents.

**Q. 58.** Benoit et Piejus (*Comptes rendus* 1967, B265, p. 101) ont mesuré  $J_{HD} = 42,9$  Hz. En déduire la valeur de  $J_{HH}$ . Serait-il possible de mesurer directement cette dernière valeur expérimentalement à partir du spectre de  $H_2$  ?

## 2.2 Couplage scalaire spin-spin et conformations

Nous allons aborder, dans cette partie, le lien entre la théorie présentée dans la section précédente et l'analyse conformationnelle d'une molécule simple.

### Orbitales moléculaires de l'éthane

On donne dans la FIGURE 9, le diagramme des orbitales des deux fragments  $CH_3$  (A et B) ainsi que leurs niveaux d'énergie. Dans la FIGURE 10, on donne, dans le désordre, la forme des huit orbitales de plus faible énergie de l'éthane dans la configuration éclipsée. Dans la FIGURE 22, en annexe à la fin de ce document, on donne les énergies de ces orbitales de l'éthane dans cette même configuration éclipsée.

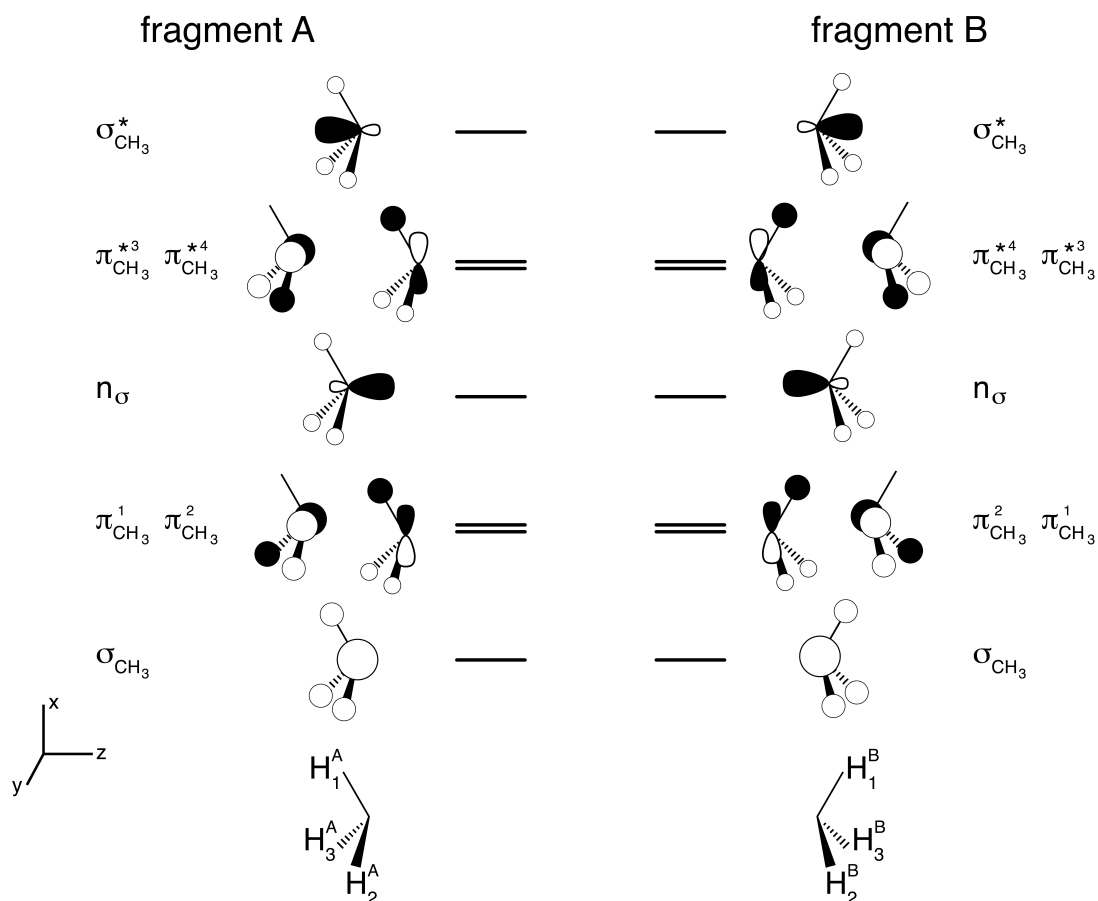


FIGURE 9 – Orbitales des deux fragments  $CH_3$  qui constituent l'éthane.

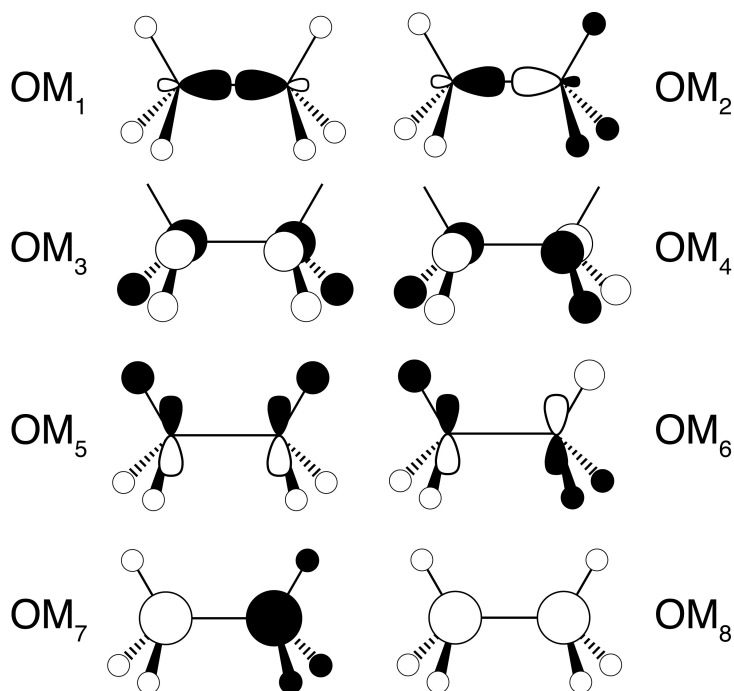


FIGURE 10 – Forme des orbitales moléculaires de l'éthane. On ne représente que les huit orbitales moléculaires de plus faible énergie.

**Q. 59.** Les orbitales moléculaires montrées sur la FIGURE 10 (et dont le diagramme d'énergie est présenté sur la FIGURE 22 en annexe) sont appelées  $\pi^{+,x}$ ,  $\pi^{+,y}$ ,  $\pi^{-,x}$ ,  $\pi^{-,y}$ ,  $\sigma^-$ ,  $\sigma^+$ ,  $\sigma_{CC}$  et  $\sigma_{CC}^*$ . Indiquer, en justifiant vos choix, sur le diagramme de la FIGURE 22, à recopier en grand format sur votre copie :

- De l'interaction de quelles orbitales de fragment (FIGURE 9) chaque orbitale provient en ajoutant des lignes pointillées.
- Le nom de l'orbitale moléculaire :  $\pi^{+,x}$ ,  $\pi^{+,y}$ ,  $\pi^{-,x}$ ,  $\pi^{-,y}$ ,  $\sigma^-$ ,  $\sigma^+$ ,  $\sigma_{CC}$  ou  $\sigma_{CC}^*$ .
- La forme de l'orbitale moléculaire, en vous référant au nom donné dans la FIGURE 10 :  $OM_i$ .
- Le caractère liant (que l'on notera L) ou anti-liant (que l'on notera AL) entre les deux atomes de carbone de l'orbitale moléculaire.

**Q. 60.** Quelle est la configuration électronique de l'éthane ? Quel est l'indice de liaison entre les deux atomes de carbone ?

### Conformation et couplage spin-spin

**Q. 61.** Donner le diagramme d'énergie conformationnelle de l'éthane, indiquer les représentations de Newman des conformations correspondant aux *minima* et *maxima* locaux de cette énergie. On utilisera l'angle  $\chi$  tel que défini dans la FIGURE 11.

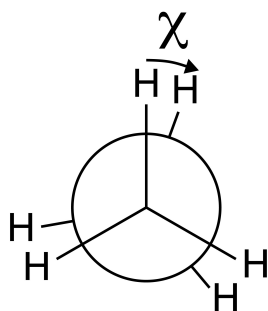


FIGURE 11 – Définition de l'angle dièdre  $\chi$ .

**Q. 62.** La barrière d'énergie potentielle pour la rotation autour de la liaison C-C est de  $12 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Commenter cette valeur en la comparant à des énergies usuelles (de liaison, agitation thermique...). Proposer une explication en vous appuyant sur le diagramme d'orbitales moléculaires.

**Q. 63.** Nous avons construit le diagramme d'orbitales moléculaires de l'éthane (FIGURES 10 et 22) pour la conformation  $\chi = 0^\circ$ . Considérons maintenant l'évolution des orbitales moléculaires de l'éthane en fonction de l'angle  $\chi$ . Le fragment  $\text{CH}_3\text{A}$  sera fixe et on fera tourner le fragment  $\text{CH}_3\text{B}$ . Dessiner les orbitales  $\pi$  liantes et anti-liantes des cas  $\chi = 90^\circ$  et  $\chi = 180^\circ$ . En particulier, on justifiera le choix des orbitales de fragment interagissant pour former les orbitales moléculaires  $\pi$  dans la conformation  $\chi = 90^\circ$ .

**Q. 64.** En déduire qualitativement l'évolution avec l'angle  $\chi$  de l'ordre de liaison  $P_{s_{\text{H}_1^{\text{A}}} s_{\text{H}_1^{\text{B}}}}$  défini dans le modèle de McConnell (équations 6-9), entre les protons  $\text{H}_1^{\text{A}}$  et  $\text{H}_1^{\text{B}}$  indiqués sur la FIGURE 9. On utilisera l'équation 6 en notant pour simplifier, par exemple,  $c_{+x,1\text{A}} = c_{\pi^+,x,s_{\text{H}_1^{\text{A}}}}$  le coefficient de l'orbitale atomique  $s_{\text{H}}$  de l'atome d'hydrogène 1 du fragment A dans l'orbitale moléculaire  $\pi^+$ .

**Q. 65.** À partir de ce résultat, justifier, en ne discutant que la contribution du contact de Fermi, que le couplage spin-spin  $J_{\text{AB}}$  entre les protons  $\text{H}_1^{\text{A}}$  et  $\text{H}_1^{\text{B}}$  de la FIGURE 9 est compatible avec l'expression suivante :

$$J_{\text{AB}} \approx A_{\text{AB}} \cos^2 \chi \quad (11)$$

On s'attachera avant tout à justifier les valeurs de l'angle dièdre  $\chi$  pour lesquelles le couplage  $J_{\text{AB}}$  est maximum et celles où le couplage est minimum.

**Q. 66.** On mesure expérimentalement une valeur unique pour ce couplage  $J_{\text{AB}} = 8 \text{ Hz}$ , en utilisant une approche similaire au cas  $\text{H}_2/\text{HD}$  vu précédemment. En vous appuyant sur le diagramme d'énergie conformationnelle de l'éthane (question 61), déduire de cette mesure la valeur de  $A_{\text{AB}}$ .

## 2.3 Du couplage scalaire spin-spin à la thermodynamique dans les protéines

Il est conseillé de lire le document sur la structure des protéines qui figure à la fin du sujet.

### Du couplage scalaire à la population des conformères

La relation trouvée entre l'angle dièdre autour de la liaison C-C dans l'éthane et le couplage spin-spin vicinal entre noyaux (notés ici N et N') peut être généralisée :

$${}^3J_{\text{NN}'} = A \cos^2 \theta + B \cos \theta + C \quad (12)$$

avec l'angle dièdre  $\theta$  défini dans la FIGURE 12.

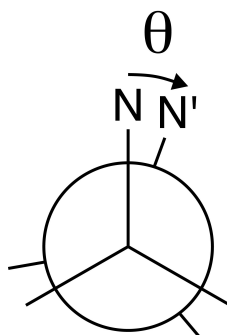


FIGURE 12 – Définition de l'angle dièdre  $\theta$ .

Ce type de relation est appelé relation de Karplus, d'après Martin Karplus, prix Nobel de chimie en 2013 pour ses travaux sur la modélisation des systèmes chimiques complexes.

Le groupe de Ad Bax (NIH, États-Unis d'Amérique) a mesuré de nombreux couplages vicinaux dans les protéines et a paramétré les relations de Karplus correspondantes. Par exemple, les

coefficients obtenus pour les résidus de valine sont donnés dans le TABLEAU 4 (*Journal of the American Chemical Society* **2003**, 125, p. 8959).

Couplage spin-spin	A / Hz	B / Hz	C / Hz	Définition de $\theta$
${}^3J_{\text{NC}\gamma^2}$	2,64	0,26	-0,22	$\theta = \chi_1 + 120^\circ$
${}^3J_{\text{C}'\text{C}\gamma^2}$	3,42	-0,59	0,17	$\theta = \chi_1$

TABLEAU 4 – Coefficients des relations de Karplus pour les couplages  ${}^3J_{\text{NC}\gamma^2}$  et  ${}^3J_{\text{C}'\text{C}\gamma^2}$ , voir FIGURE 13.

On donne, dans la dernière colonne du TABLEAU 4, la relation entre l'angle  $\theta$  tel que défini à la FIGURE 12 et l'angle  $\chi_1$ , défini dans les chaînes latérales de protéine tel que présenté sur la FIGURE 13.

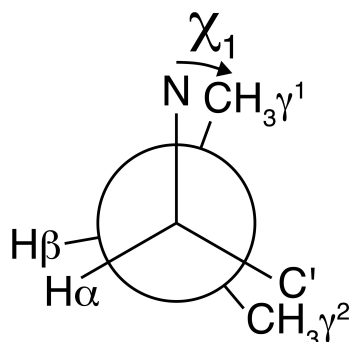


FIGURE 13 – Définition de l'angle dièdre  $\chi_1$  dans les chaînes latérales de protéine. Le C' indique le carbone de la liaison peptidique.

On donne dans le TABLEAU 5 deux types de couplages vicinaux mesurés par le groupe de Ad Bax sur deux résidus de la protéine ubiquitine (*Journal of the American Chemical Society* **2003**, 125, p. 8959).

Résidu d'acide aminé	${}^3J_{\text{NC}\gamma^2}$ / Hz	${}^3J_{\text{C}'\text{C}\gamma^2}$ / Hz
Valine 26	$0,62 \pm 0,06$	$4,18 \pm 0,01$
Valine 70	$0,57 \pm 0,04$	$2,43 \pm 0,01$

TABLEAU 5 – Valeurs de couplages vicinaux mesurés dans la protéine ubiquitine.

**Q. 67.** Ces couplages vicinaux sont enregistrés entre les noyaux des atomes indiqués en indice. Quels isotopes du carbone et de l'azote ont un nombre de spin de  $1/2$  ?

**Q. 68.** Calculer la valeur de l'angle  $\chi_1$  dans la valine 26 de l'ubiquitine. Vérifier la compatibilité entre les valeurs mesurées.

Pour la valine 70, ces données sont incompatibles et il est nécessaire d'introduire un autre modèle, qui est valable pour toutes les valines de la protéine. Ce modèle prend en compte le fait que plusieurs conformères des chaînes latérales peuvent être peuplés. On suppose que seules trois valeurs des angles  $\chi_1$  sont accessibles.

La valeur des couplages vicinaux mesurés est alors la moyenne entre les différentes conformations :

$$\langle {}^3J_{\text{NN}'} \rangle = {}^3J_{\text{NN}'}(\theta_{180})P_{180} + {}^3J_{\text{NN}'}(\theta_{60})P_{60} + {}^3J_{\text{NN}'}(\theta_{-60})P_{-60} \quad (13)$$

où  ${}^3J_{\text{NN}'}(\theta_{180})$ ,  ${}^3J_{\text{NN}'}(\theta_{60})$  et  ${}^3J_{\text{NN}'}(\theta_{-60})$  représentent les valeurs de  ${}^3J_{\text{NN}'}(\theta)$  lorsque la valeur de  $\chi_1$  est  $180^\circ$ ,  $60^\circ$  et  $-60^\circ$ , respectivement.

Angle dièdre $\chi_1$	Population
$180^\circ$	$P_{180}$
$60^\circ$	$P_{60}$
$-60^\circ$	$P_{-60}$

TABLEAU 6 – Notation des populations des différents conformères.

**Q. 69.** Discuter la validité du modèle à partir d'un diagramme d'énergie conformationnelle schématique de la valine.

**Q. 70.** On note que  $P_{180} + P_{60} + P_{-60} = 1$ . Justifier.

**Q. 71.** Donner la relation entre  $\langle {}^3J_{\text{NC}\gamma^2} \rangle$ , les coefficients  $A$ ,  $B$  et  $C$  de la relation de Karplus (équation 12) (donnés dans la première ligne du TABLEAU 4) et les populations  $P_{180}$ ,  $P_{60}$  et  $P_{-60}$ . De même, donner la relation entre  $\langle {}^3J_{\text{C}'\text{C}\gamma^2} \rangle$ , les coefficients  $A$ ,  $B$  et  $C$  de l'équation 12 (donnés dans la deuxième ligne du TABLEAU 4 et que l'on pourra noter  $A'$ ,  $B'$  et  $C'$ ) et les populations  $P_{180}$ ,  $P_{60}$  et  $P_{-60}$ .

**Q. 72.** Remplacer  $A$ ,  $B$  et  $C$  (et  $A'$ ,  $B'$  et  $C'$ ) par leurs valeurs numériques dans ces deux relations et vérifier que ce modèle est compatible avec les données pour la valine 26. Commenter.

**Q. 73.** Déterminer les populations  $P_{180}$ ,  $P_{60}$  et  $P_{-60}$  pour l'angle  $\chi_1$  de la valine 70.

**Q. 74.** En déduire les différences de diagramme d'énergie conformationnelle en fonction de l'angle  $\chi_1$  pour les résidus de valine 26 et 70. Les représenter sur le même schéma. Quelle peut être l'origine de ces différences ?

### Des populations des conformères à l'entropie conformationnelle

Nous allons maintenant établir le lien entre les populations des conformères et l'entropie du système (un échantillon de protéines en solution). Considérons un ensemble de  $N$  molécules identiques ( $N$  est très grand devant 1). On peut relier l'entropie de cet ensemble,  $S$ , au nombre de micro-états,  $\Omega$ , accessibles à ce système de  $N$  molécules identiques selon la formule de Boltzmann :

$$S = k_B \ln(\Omega) \quad (14)$$

où  $k_B$  est la constante de Boltzmann.

Dans le cas où  $n$  micro-états (notés  $i$ ) sont accessibles (par exemple,  $n = 3$  conformations pour une chaîne latérale), chacun avec une probabilité  $P_i$ , on trouvera donc  $NP_i$  molécules dans le micro-état  $i$ .

**Q. 75.** Montrer que le nombre de micro-états qui respectent la distribution des populations  $P_i$  est :

$$\Omega = \frac{N!}{\prod_{i=1}^n (NP_i)!} \quad (15)$$

Cette relation peut être démontrée par un dénombrement direct ou bien par récurrence sur  $n$ , en partant du cas connu pour  $n = 2$ . Dans tous les cas, on considèrera que tous les  $NP_i$  sont des entiers.

**Q. 76.** En déduire :

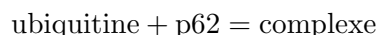
$$S = -k_B N \sum_{i=1}^n P_i \ln(P_i) \quad (16)$$

On rappelle la formule de Stirling. Pour  $m$  grand devant 1 :  $\ln(m!) \approx m \ln m - m$ .



**Q. 77.** Donner l'expression générale de la contribution des micro-états « conformères définis par la rotation de l'angle  $\chi_1$  dans une chaîne latérale de valine 70 » à l'entropie molaire (quand  $N$  devient égal à  $\mathcal{N}_A$ ) de l'échantillon de protéine.

L'ubiquitine forme un complexe avec une autre protéine, appelée p62 :



Dans ce complexe, la population de l'angle  $\chi_1$  dans la chaîne latérale de valine 70 devient :  $P_{180} = 1$ .

**Q. 78.** Évaluer numériquement la contribution des états conformationnels de la chaîne latérale de la valine 70 à l'entropie molaire dans les deux états ubiquitine libre et ubiquitine liée.

L'enthalpie libre standard de la réaction de formation du complexe entre l'ubiquitine et p62 est  $\Delta_r G^\circ = -25,0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  à 25 °C (Garner *et al. Biochemistry* **2011**, 50, p. 4665).

**Q. 79.** Calculer la contribution de la variation de l'entropie due à la distribution des conformations de la chaîne latérale de la valine 70 à l'enthalpie libre standard de cette réaction de complexation. Commenter cette valeur au regard de la valeur de  $\Delta_r G^\circ$  et des valeurs typiques des interactions faibles dans les protéines (liaison hydrogène, interaction de van der Waals, interaction coulombienne...).

**Q. 80.** En utilisant les formules des acides aminés données dans la documentation en annexe, estimer le nombre moyen d'angles dièdres des chaînes latérales par acide aminé. En déduire, approximativement, le nombre d'angles dièdres dans les chaînes latérales de l'ubiquitine. Utiliser cette estimation pour évaluer la valeur maximale de la contribution de l'entropie conformationnelle dans l'enthalpie libre de formation des complexes de l'ubiquitine. Commenter.

La FIGURE 14 montre l'évolution de quatre angles dièdres avec le temps dans une autre protéine, appelée TNfn3.

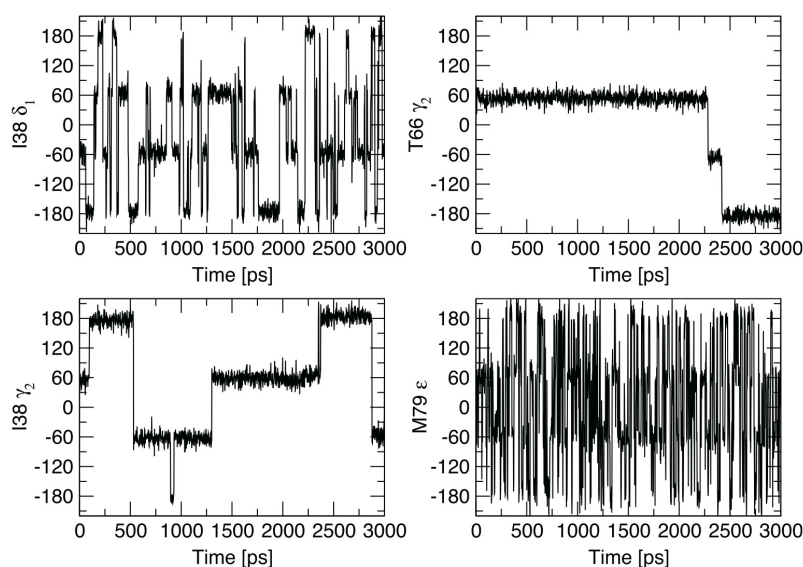


FIGURE 14 – Évolution avec le temps au cours d'une simulation de dynamique moléculaire de quatre angles dièdres dans la protéine TNfn3. Les angles dièdres sont identifiés par le second carbone de la liaison carbone-carbone. Reproduit d'après Best, Clarke et Karplus, *J. Mol. Biol.* **2005**, 349, p. 185.

**Q. 81.** Le modèle à trois conformères utilisé pour l'interprétation des constantes de couplages scalaire est-il approprié ? Discuter en détail les différents comportements observés.

**Q. 82.** La FIGURE 15 montre l'évolution avec le temps d'une paire d'angles dièdres  $\chi_1$  et  $\chi_2$  dans le résidu de leucine 26 de la protéine TNfn3. Combien de micro-états « conformères définis par un angle dièdre  $\chi$  » sont accessibles pour chaque angle dièdre? Combien de micro-états « conformères définis par les deux angles dièdres  $\chi_1$  et  $\chi_2$  » sont accessibles pour la chaîne latérale de leucine 26?

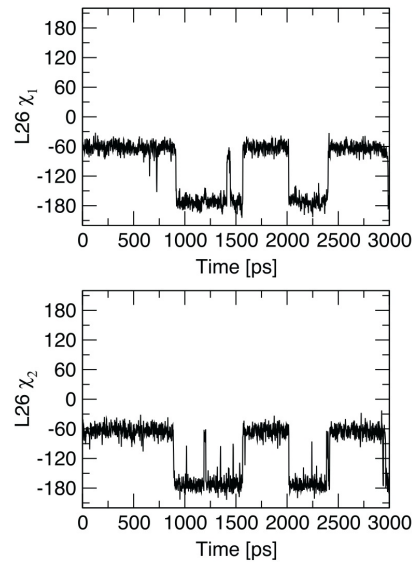


FIGURE 15 – Variation des angles dièdres  $\chi_1$  et  $\chi_2$  dans le résidu de leucine 26 de la protéine TNfn3. Reproduit d'après Best, Clarke et Karplus, *J. Mol. Biol.* **2005**, 349, p. 185.

**Q. 83.** La FIGURE 16 montre les fluctuations des angles dièdres  $\chi_2$  dans les chaînes latérales des résidus de leucine 34 et leucine 72. Ces deux chaînes latérales sont en contact dans la protéine (voir FIGURE 17). Décrire la nature des interactions possibles (attractives et répulsives) entre ces deux chaînes latérales.

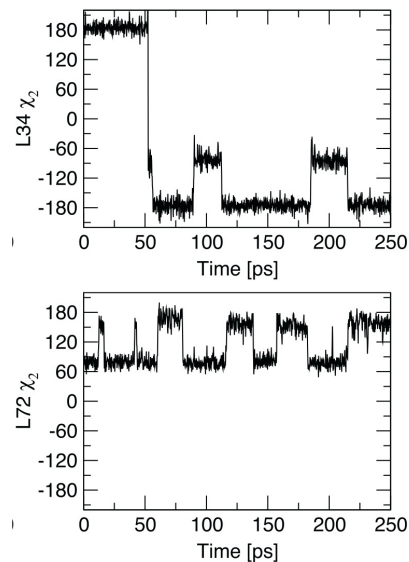


FIGURE 16 – Variation des angles dièdres  $\chi_2$  dans les chaînes latérales des résidus de leucine 34 et leucine 72 dans la protéine TNfn3. Reproduit d'après Best, Clarke et Karplus, *J. Mol. Biol.* **2005**, 349, p. 185.

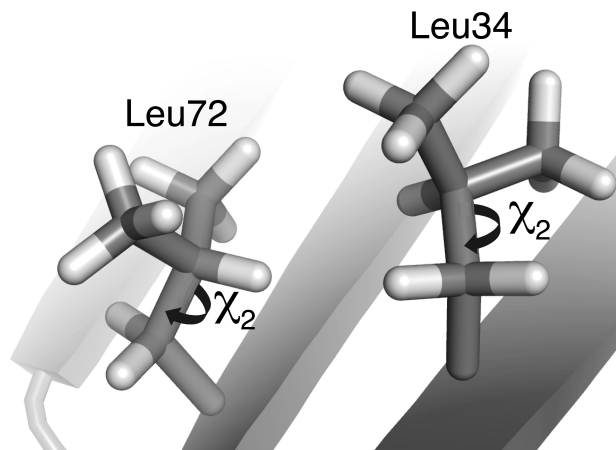


FIGURE 17 – Chaînes latérales de la leucine 34 et de la leucine 72 de TNfn3 (D. J. Leahy, W. A. Hendrickson, I. Aukhil, H. P. Erickson, *Science* **1992**, 258, p. 987).

**Q. 84.** Combien de micro-états « conformères définis par un angle dièdre  $\chi_2$  » sont accessibles pour chaque résidu de leucine 34 et 72 ? Combien de micro-états « conformères définis par les deux angles dièdres  $\chi_2$  » sont accessibles pour l'ensemble de la leucine 34 et de la leucine 72 ?

**Q. 85.** En généralisant les conclusions des questions précédentes sur la protéine TNfn3 et de tout autre élément que vous jugerez pertinent, discuter l'évaluation de la contribution maximale de l'entropie conformationnelle de l'ubiquitine à l'enthalpie libre des interactions de cette protéine.

## Annexe 1 : Liste de constantes et grandeurs utiles

On donne, ci-dessous, une liste de constantes et grandeurs utiles.

Intégrale coulombienne de l'hydrogène :  $\alpha = -13,61$  eV

Énergie des orbitales moléculaires dans le dihydrogène :  $E = -14,53$  eV et  $E^* = 4,59$  eV

Électron-Volt :  $1 \text{ eV} = 1,602 \times 10^{-19}$  J

Constante de Planck :  $h = 6,626 \times 10^{-34}$  J·s

Constante de Planck réduite :  $\hbar = h/(2\pi)$

Rapport magnétogyrique du proton :  $\gamma_H = 2,67 \times 10^8 \text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{T}^{-1}$

Rapport magnétogyrique du noyau de deutérium  $\gamma_D = 4,11 \times 10^7 \text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{T}^{-1}$

Rayon de la première orbite de Bohr :  $a_0 = 52,9 \times 10^{-12}$  m

Constante de Boltzmann :  $k_B = 1,381 \times 10^{-23}$  J·K<sup>-1</sup>

Nombre d'Avogadro :  $\mathcal{N}_A = 6,022 \times 10^{23}$  mol<sup>-1</sup>

Constante des gaz parfaits :  $R = 8,314 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$

## Annexe 2 : Brève documentation sur la structure des protéines

On définit l'organisation dans l'espace des atomes dans une protéine suivant une description structurale hiérarchique. Nous allons brièvement décrire les structures primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire des protéines.

### Structure primaire

Les protéines sont des hétéropolymères constitués d'une vingtaine d'acides aminés naturels. Ces monomères sont assemblés par des liaisons peptidiques (fonctions amide). On donne, sur la FIGURE 18, la structure des 20 acides aminés naturels. Les atomes de carbone sont repérés suivant la convention présentée sur la FIGURE 19.

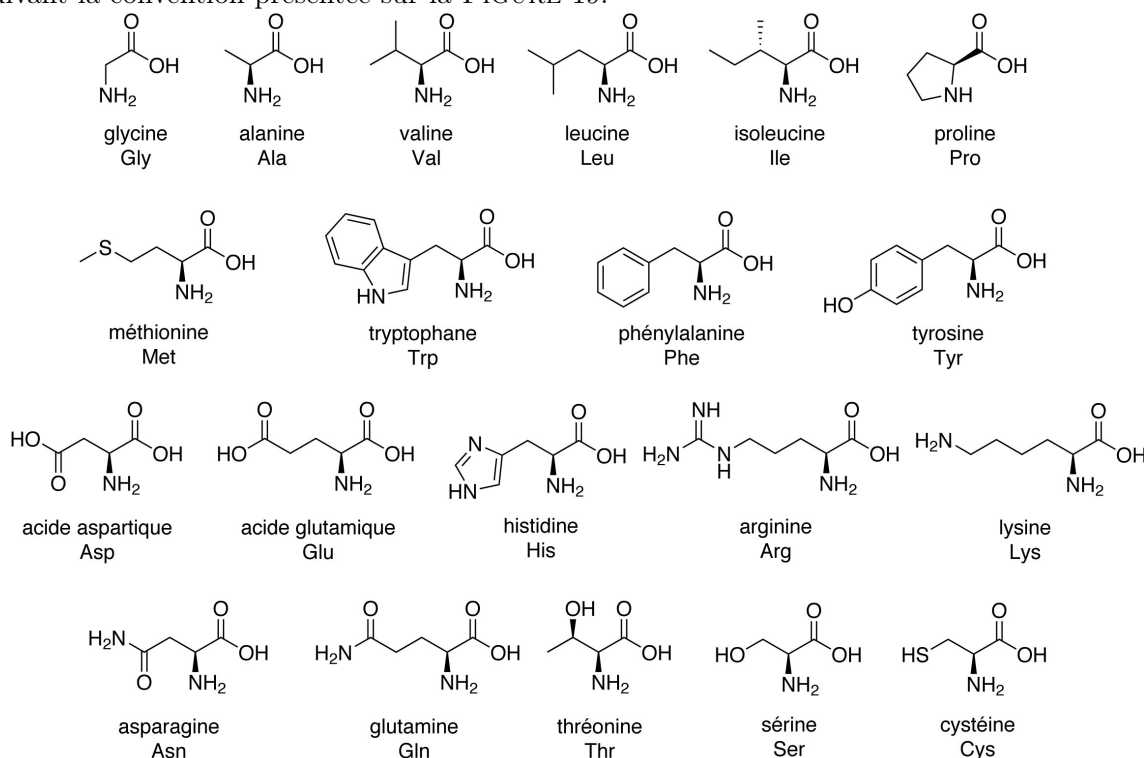
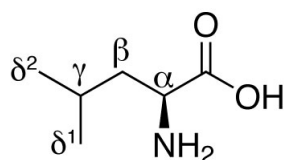


FIGURE 18 – Liste des vingt acides aminés naturels et code à trois lettres.



leucine

FIGURE 19 – Référence des atomes de carbone d'un acide aminé, exemple sur la leucine.

La structure primaire des protéines est la séquence des acides aminés qui constituent une protéine donnée. À quelques rares exceptions près, la séquence primaire contient les informations sur les liaisons covalentes qui constituent cette macro-molécule. On donne, par exemple, la structure primaire d'une petite protéine, l'ubiquitine humaine, composée de 76 acides aminés :

```

1 Met Gln Ile Phe Val Lys Thr Leu Thr Gly
11 Lys Thr Ile Thr Leu Glu Val Glu Pro Ser
21 Asp Thr Ile Glu Asn Val Lys Ala Lys Ile
31 Gln Asp Lys Glu Gly Ile Pro Pro Asp Gln
41 Gln Arg Leu Ile Phe Ala Gly Lys Gln Leu
51 Glu Asp Gly Arg Thr Leu Ser Asp Tyr Asn
61 Ile Gln Lys Glu Ser Thr Leu His Leu Val
71 Leu Arg Leu Arg Gly Gly

```

### Structure secondaire

On distingue, dans une protéine, les chaînes latérales des acides aminés et le squelette peptidique, constitué des atomes des liaisons peptidiques ainsi que des carbones et hydrogènes  $\alpha$ . Le squelette peptidique constitue la trame du polymère et de son organisation dans l'espace. On représente souvent la structure des protéines en représentant son squelette et en omettant ses chaînes latérales.

Le squelette peptidique adopte souvent des conformations régulières appelées structures secondaires. Ces conformations sont stabilisées par des liaisons hydrogène entre plans peptidiques. La FIGURE 20 montre les deux structures secondaires les plus communes, appelées hélice  $\alpha$  et feuillet  $\beta$ .

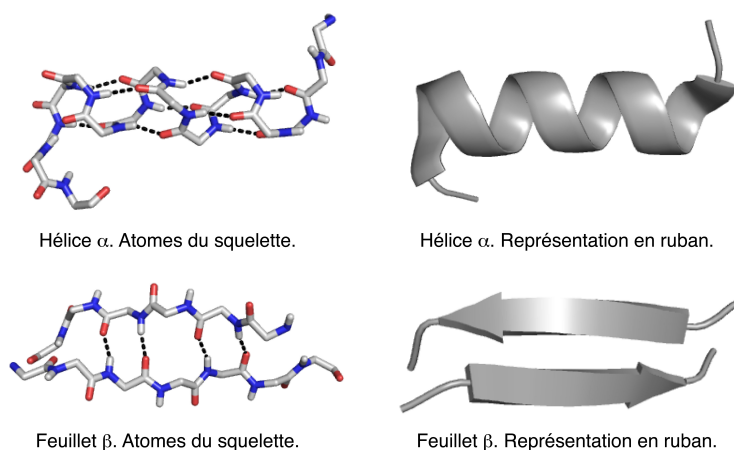


FIGURE 20 – Structures secondaires typiques. Les liaisons hydrogène stabilisant les structures sont indiquées sur la représentation des atomes du squelette.

### Structure tertiaire

La conformation d'une protéine n'est pas définie uniquement par les structures secondaires. On appelle la conformation de l'ensemble d'une chaîne polypeptidique, la structure tertiaire d'une protéine. La structure tertiaire doit être appréhendée par deux perspectives complémentaires.

D'un côté, le squelette peptidique est organisé en grande partie par des formes régulières (structures secondaires). D'un autre côté, la cohésion d'ensemble est assurée principalement par les interactions entre chaînes latérales hydrophobes dont une grande partie est regroupée au cœur de chaque domaine de protéine. On a coutume de représenter une conformation unique (FIGURE 21) mais chaque protéine explore un grand nombre de conformations. On parle de l'espace des conformations ou d'espace conformationnel.

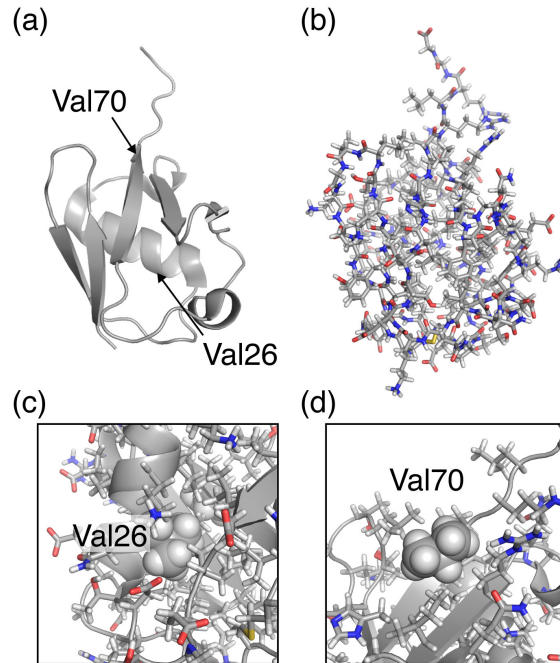


FIGURE 21 – Structure tertiaire de l'ubiquitine humaine. (a) Représentation en ruban du squelette. (b) Représentation de tous les atomes de la protéine. (c) Zoom sur la valine 26 et (d) zoom sur la valine 70. (c-d) Afin de mieux les identifier, les atomes des chaînes latérales des résidus de valine 26 et de valine 70 sont représentés sous forme de sphères.

### Structure quaternaire

Lorsque plusieurs chaînes polypeptidiques sont assemblées pour former une protéine (par exemple dans l'hémoglobine ou la protéase du VIH), on nomme l'organisation dans l'espace des atomes de toutes les chaînes peptidiques qui représentent la protéine, structure quaternaire.

### Annexe 3 à recopier sur votre copie

Recopier sur votre copie en grand format (échelle 1 :1 environ) le diagramme ci-dessous et le remplir de manière lisible en réponse à la question 59.

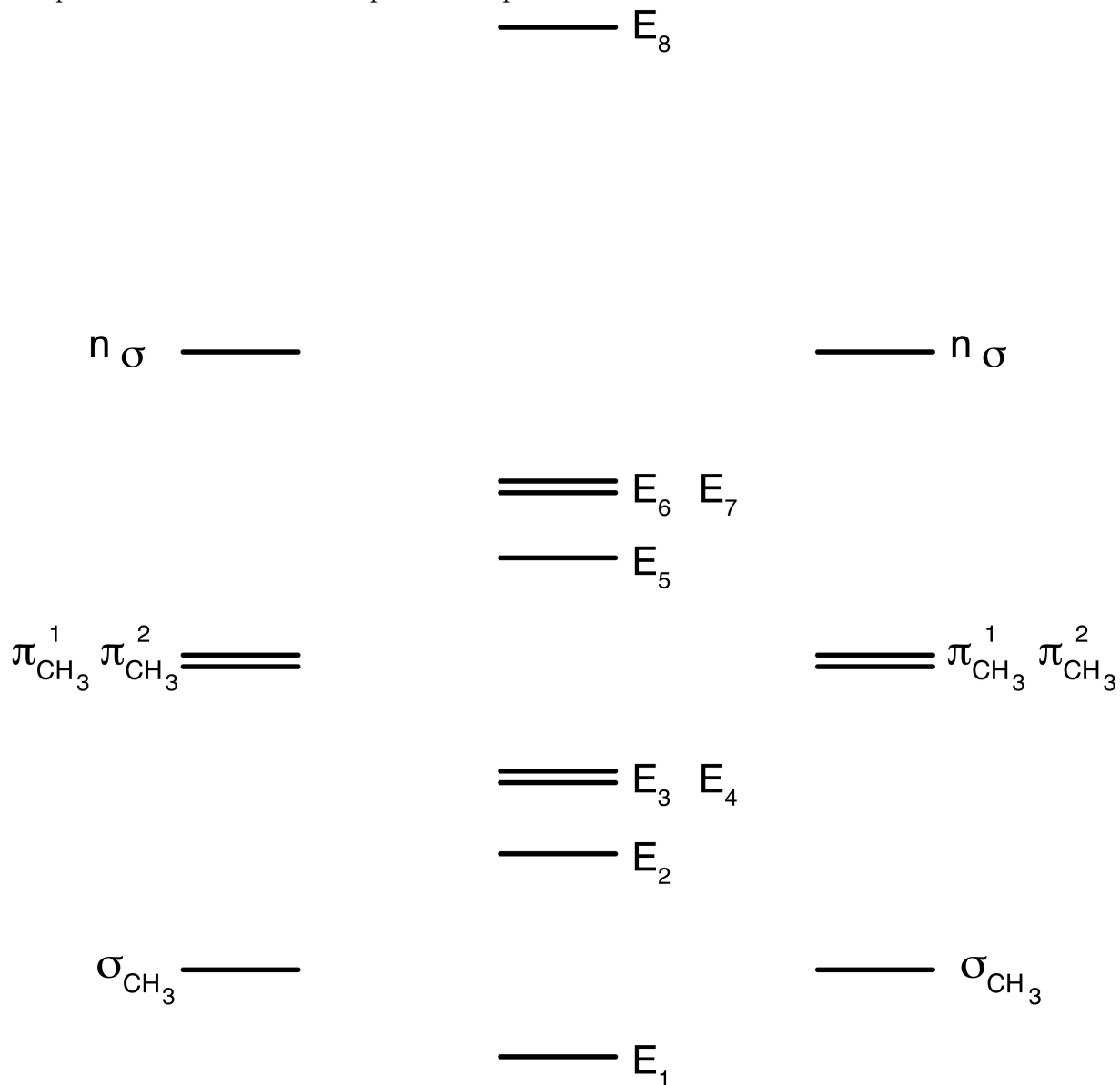


FIGURE 22 – Diagramme d'énergie des orbitales moléculaires de l'éthane. On ne représente que les huit orbitales moléculaires de plus faible énergie.

\*   \*

\*