

ECOLES NORMALES SUPERIEURES

CONCOURS D'ADMISSION 2022

JEUDI 28 AVRIL 2022

08h00 - 14h00

FILIERE PC - Epreuve n° 7

CHIMIE B (U)

Durée : 6 heures

***L'utilisation des calculatrices n'est pas
autorisée pour cette épreuve***

Le sujet comprend 22 pages numérotées de 1 à 22.

* * *
Début du sujet

Les parties 1 et 2 sont totalement indépendantes. Si au cours de l'épreuve un·e candidat·e repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il·elle le signale dans sa copie et poursuit sa composition en indiquant les raisons des initiatives qu'il·elle est amené·e à prendre. Une indication du poids relatif de chaque partie dans le barème total est donnée à la suite du titre de chaque partie.

Un soin particulier est attendu dans l'écriture des mécanismes réactionnels ; les formules utilisées devront faire apparaître les doublets non liants, les lacunes électroniques et les formes mésomères des intermédiaires réactionnels s'il y a lieu. L'écriture des mécanismes, lorsqu'elle est demandée dans la question, pourra se faire sous une forme simplifiée (les parties de la molécule non impliquées dans le mécanisme réactionnel seront écrites avec les symboles R , R' , R'' ... en précisant la simplification effectuée).

Des données pertinentes pour les différentes parties sont fournies en annexe à la fin du sujet.

1 Première partie : Synthèse du remdesivir

Cette partie représente environ 50% du total des points.

Le remdesivir est un antiviral à spectre large développé par l'entreprise Gilead. Initialement développé pour le traitement du virus Ebola, il a très récemment fait l'objet de nombreuses études pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (causée par le virus SARS-CoV-2). Cette partie traite de la structure et de la synthèse du remdesivir.

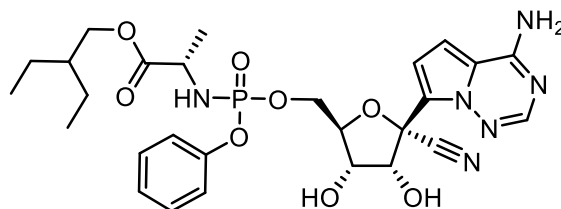
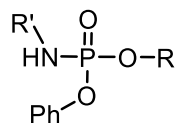


FIGURE 1 – Le remdesivir.

1.1 Aspects structuraux

Q. 1. Indiquer quels sont les atomes de carbone stéréogènes (asymétriques) dans le remdesivir.

Q. 2. En utilisant la théorie VSEPR (*Valence Shell Electron Pair Repulsion*, ou « répulsion des paires électroniques de la couche de valence »), donner la structure tridimensionnelle dans la représentation de Cram de la molécule au niveau de l'atome de phosphore. La notation simplifiée ci-dessous peut être utilisée :



Q. 3. Donner la définition d'un centre stéréogène. Selon cette définition, l'atome de phosphore est-il stéréogène ? En déduire le nombre total de stéréoisomères possibles pour le remdesivir.

1.2 Mode d'action

Le remdesivir est ce qu'on appelle une prodrogue (de l'anglais *prodrug*, littéralement « pro-médicament »), c'est-à-dire que la substance active réelle (la « drogue ») est générée dans l'organisme à partir du composé parent. Ainsi, dans l'organisme, une cascade enzymatique va aboutir à la formation du triphosphate de nucléoside qui est le métabolite actif. Celui-ci va agir comme un mime du triphosphate d'adénosine (ATP) qui est un des substrats naturels du virus pour construire son ARN. En remplaçant l'ATP, la synthèse de l'ARN viral va être perturbée de diverses manières, ce qui peut conduire *in fine* à la destruction du virus.

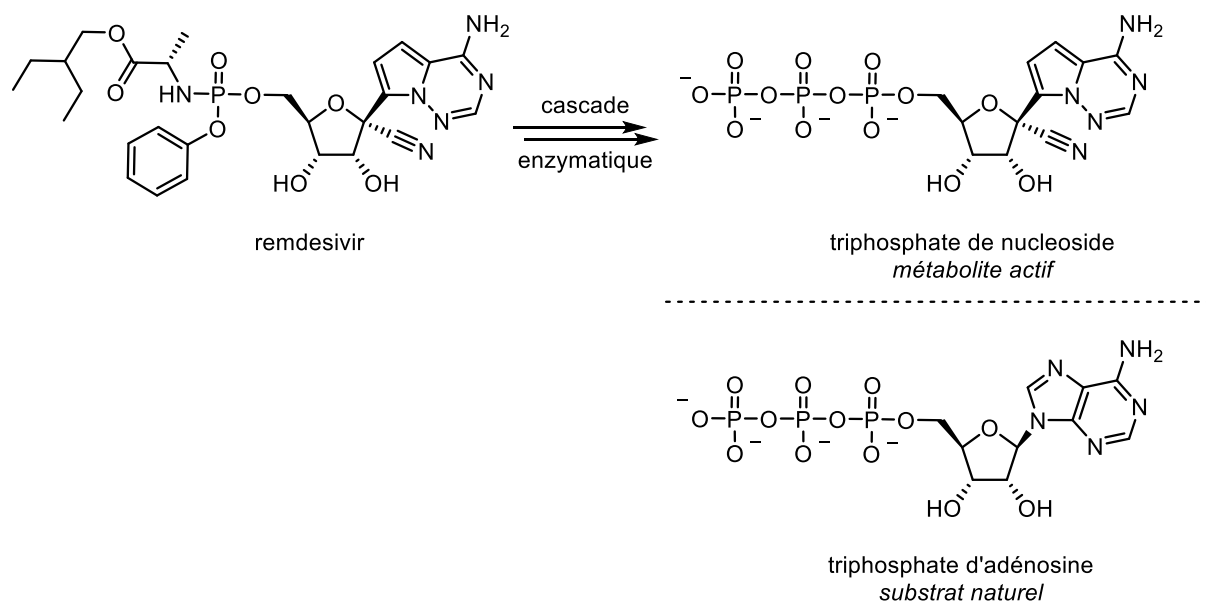


FIGURE 2 – Mode d'action du remdesivir.

Q. 4. La première enzyme de cette cascade est une estérase, une enzyme qui hydrolyse les esters. Identifier la fonction ester dans le remdesivir, et proposer un mécanisme d'hydrolyse chimique de cette fonction en milieu basique. Donner la structure du premier métabolite du remdesivir obtenu après action de l'estérase.

1.3 Analyse rétrosynthétique

Un nucléotide est une molécule organique composée d'une base nucléique (un hétérocycle azoté), d'un sucre de type pentose et d'un groupement phosphate. Le remdesivir est un analogue de nucléotide et peut donc être décomposé en ces trois mêmes types de fragments. Ceci permet de proposer une analyse rétrosynthétique (Figure 3) conduisant à trois synthons : **A**, **B** et **C**.

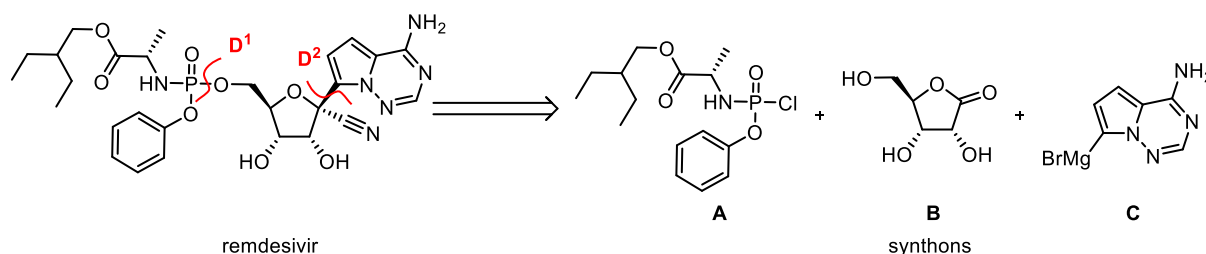


FIGURE 3 – Analyse rétrosynthétique du remdesivir.

Q. 5. Dans la déconnexion **D¹** révélant les synthons **A** et **B**, indiquer quel synthon est électrophile et lequel est nucléophile, en justifiant brièvement.

Q. 6. Indiquer quelle déconnexion alternative **D^{1'}** aurait pu être envisagée conduisant à des synthons **A'** et **B'** dont la polarité serait inversée par rapport à **A** et **B** (électrophile à la place de nucléophile, et vice-versa). Proposer une structure pour **A'** et **B'**. Justifier le choix de la déconnexion **D¹** plutôt que **D^{1'}**.

Q. 7. Dans la déconnexion **D²** révélant les synthons **B** et **C**, indiquer quel synthon est électrophile et lequel est nucléophile, en justifiant brièvement.

1.4 Synthèse de la partie phosphorée

L'alcool primaire **1** est traité par du dichlorure de thionyle pour donner l'intermédiaire **2**. L'addition de la L-alanine conduit ensuite au composé **3**.

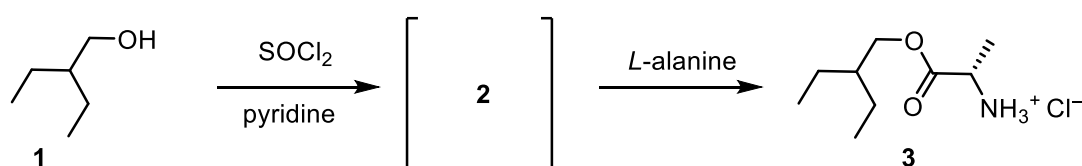


FIGURE 4 – Synthèse du composé **3** à partir de l'alcool **1**.

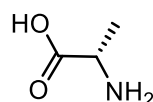
Q. 8. Donner le nom de l'alcool **1** selon la nomenclature IUPAC.

Q. 9. Donner la formule de Lewis du dichlorure de thionyle SOCl_2 . Justifier l'électrophilie de l'atome de soufre dans cette molécule.

Q. 10. La pyridine est utilisée comme solvant dans cette réaction, mais c'est également une base. En considérant le $\text{p}K_a$ du couple pyridinium/pyridine (voir annexe), en déduire si elle peut initier une réaction acido-basique avec l'alcool **1**.

Q. 11. Donner la structure de l'intermédiaire **2**. Sur la base des réactivités décrites précédemment, proposer un mécanisme pour sa formation.

La L-alanine est un acide aminé naturel dont la structure peut être représentée ainsi :



Q. 12. La lettre L (de *laevus*, gauche) est une notation usuelle de la stéréochimie en nomenclature « triviale », largement utilisée pour les molécules biologiques. Donner la configuration absolue du centre stéréogène de la L-alanine, en explicitant le raisonnement utilisé.

Q. 13. Indiquer quelles sont les fonctions acides et basiques de la L-alanine. Quel est l'ordre de grandeur des pK_a qu'on peut attendre pour ces fonctions ?

Q. 14. Les pK_a réels de la L-alanine, mesurés à 25°C, sont les suivants : 2,34 et 9,87. Comparer aux valeurs attendues et justifier si des différences sont observées.

Q. 15. Compte tenu des valeurs de pK_a , proposer une structure réaliste de la L-alanine en solution à $pH = 7$ et à 25°C. Justifier alors la régiosélectivité de la réaction entre **2** et la L-alanine.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton de **3** est décrit ainsi : RMN 1H (400 MHz, solvant DMSO- d_6) δ **8,59** (s, 3H) ; 4,18–4,01 (m, 3H) ; **1,53** (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H) ; **1,44** (d, $J = 7,2$ Hz, 3H) ; 1,41–1,29 (m, 4H) ; **0,88** (t, $J = 7,0$ Hz, 6H). Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm par rapport au tétraméthylsilane (s : singulet ; d : doublet ; t : triplet, hept : heptuplet, m : multiplet). Une table de déplacements chimiques est donnée en annexe de l'énoncé.

Q. 16. Attribuer les quatre signaux dont les déplacements chimiques sont indiqués en gras dans la liste, en justifiant les attributions.

Le composé **3** est ensuite mis à réagir avec le dichlorophosphate de phényle **4** en présence de deux équivalents de triéthylamine pour donner le composé **5**.

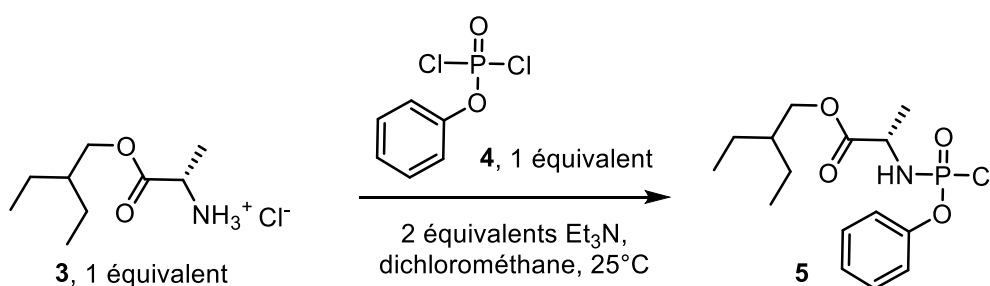


FIGURE 5 – Passage du composé **3** au composé **5**.

Q. 17. Par analogie avec la réactivité des chlorures d'acyles, proposer un mécanisme pour la formation de **5**. Expliciter le ou les rôle(s) de la triéthylamine, et justifier l'utilisation de 2 équivalents de triéthylamine.

1.5 Synthèse de la partie pyrrolotriazinamine

Le pyrrole **6** est mis à réagir en présence d'un excès de base avec deux équivalents de mesitylenesulfonate d'hydroxylamine **7** pour donner le composé **9** via l'intermédiaire **8**. La pyrrolotriazinamine **10** est ensuite obtenue en 2 étapes.

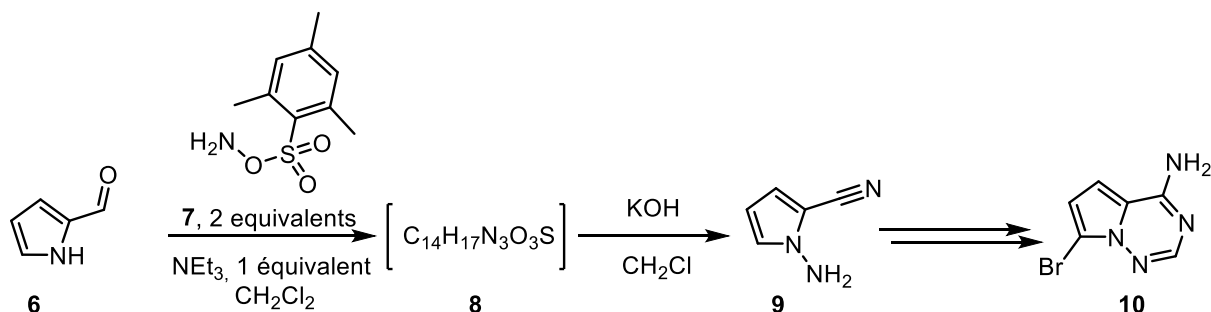


FIGURE 6 – Synthèse de la partie pyrrolotriazinamine.

Q. 18. Quel effet inductif est attendu pour le groupement MesSO_3^- dans le réactif **7**? (Mes = mésityle = 2,4,6-triméthylphényle). Justifier que le réactif **7** possède un caractère nucléophile et un caractère électrophile.

Q. 19. En prenant en compte l'analyse de la nucléophilie et de l'électrophilie du réactif **7** dans la question précédente, proposer une structure pour l'intermédiaire **8** ainsi qu'un mécanisme permettant d'expliquer sa formation.

Q. 20. Proposer un mécanisme pour la formation de **9** à partir de **8**.

1.6 Synthèse de la partie ribose

Le ribose est un pentose, c'est-à-dire un sucre comportant 5 atomes de carbone (contrairement au glucose qui en compte 6). Une séquence réactionnelle en 3 étapes permet d'obtenir le ribose tribenzylé **13**.

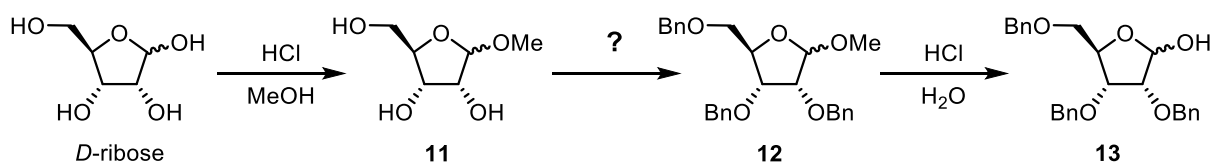


FIGURE 7 – Formation du ribose tribenzylé **13**.

Q. 21. Proposer un mécanisme pour la formation de **11**. Justifier que le groupement méthoxy ne soit pas incorporé de manière stéréosélective.

Q. 22. Proposer des conditions réactionnelles pour la formation de **12**. Expliquer quel est l'intérêt de cette étape.

Q. 23. Proposer un mécanisme pour la formation de **13**. Quelles différences et quelles similitudes y-a-t-il entre les conditions réactionnelles permettant de passer du ribose à **11** et de **12** à **13**? En déduire si des précautions particulières doivent être prises pour la formation de **11**.

Le composé **13** est ensuite transformé en **14**.

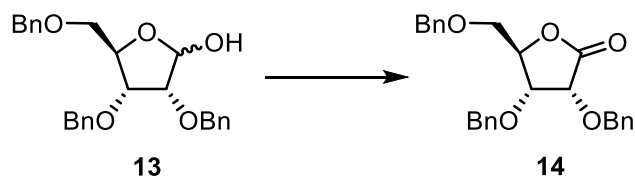


FIGURE 8 – Formation du composé **14**.

Q. 24. Indiquer de quel type de réaction il s'agit, et le justifier. Donner le nom de la fonction ainsi formée dans **14**.

1.7 Synthèse du nucléoside

Un nucléoside est constitué d'une base nucléique (telle que l'adénosine) et d'un ribose ; dans le cas du remdesivir, la base est la pyrrolotriazinamine **10**. Celle-ci est d'abord traitée par deux équivalents de chlorotriméthylsilane (TMSCl) pour donner **15**. Ce dernier est alors mis en réaction en présence de magnésium, avant que le composé **14** ne soit ajouté. Une hydrolyse acide finale permet d'obtenir **16**.

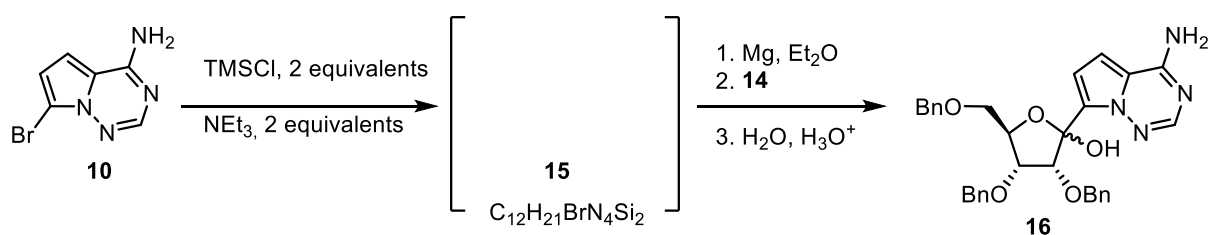


FIGURE 9 – Synthèse du composé **16**.

Q. 25. La formule du chlorotriméthylsilane (ou *trimethylsilyl chloride*, TMSCl, en anglais) est la suivante : $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$. En utilisant la théorie VSEPR, donner la structure tridimensionnelle de la molécule dans la représentation de Cram.

Au sein d'une molécule organique, le silicium est similaire au carbone par certains aspects mais s'en distingue notamment par une électronégativité différente (voir table dans les annexes) et par la différence de longueurs de liaisons (186 pm pour une liaison Si—C, contre 154 pm pour une liaison C—C).

Q. 26. Avec ces informations, que peut-on déduire de la réactivité du chlorotriméthylsilane vis-à-vis d'un nucléophile azoté, par rapport à la réactivité de la molécule carbonée équivalente (le chlorure de *tert*-butyle, $(\text{CH}_3)_3\text{CCl}$) ?

Q. 27. Proposer une structure pour le composé **15**.

Q. 28. Proposer un mécanisme pour les étapes notées 2 et 3 (voir figure 9) de la formation de **16** à partir de **15**.

Q. 29. Indiquer le rôle de l'étape impliquant le TMSCl, et préciser pourquoi elle est nécessaire.

Le composé **16** peut être obtenu sous deux formes **16a** et **16b**, représentées sur la figure 10.

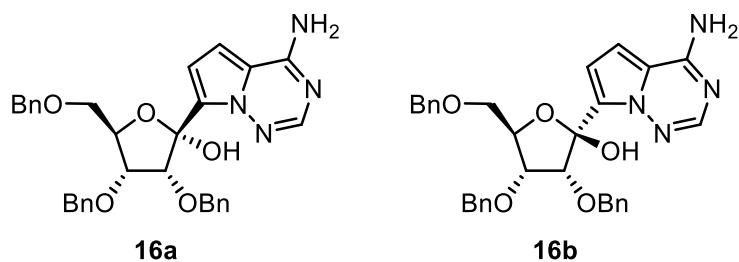


FIGURE 10 – Les deux formes du composé **16**.

Q. 30. Indiquer la relation d'isomérisie qui lie **16a** et **16b**. Dans la séquence réactionnelle ci-dessus, s'attend-on à obtenir l'un, ou l'autre, ou un mélange des deux isomères? Si un mélange est obtenu, proposer une méthode qui permettrait de réaliser leur séparation.

Le composé **16** est ensuite converti en nitrile **17**, qui subit une réaction de déprotection.

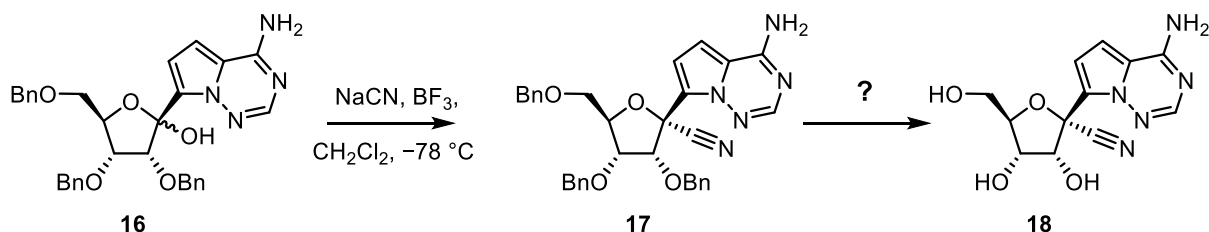


FIGURE 11 – Introduction de la fonction nitrile et déprotection.

Q. 31. Donner la structure de Lewis de l'ion cyanure et du trifluorure de bore. En utilisant la théorie VSEPR, donner la structure tridimensionnelle (dans la représentation de Cram) de ces deux molécules. Grâce aux structures de Lewis, déduire le rôle de chacun de ces deux réactifs et ainsi proposer un mécanisme permettant d'expliquer la transformation de **16** en **17**.

Q. 32. Proposer des conditions réactionnelles « standard » pour la formation de **18**. Quel autre groupement fonctionnel de la molécule pourrait être affecté dans ces conditions? Proposer alors des conditions suffisamment sélectives pour passer de **17** à **18**.

Le composé **18** est ensuite protégé sélectivement pour donner **19**.

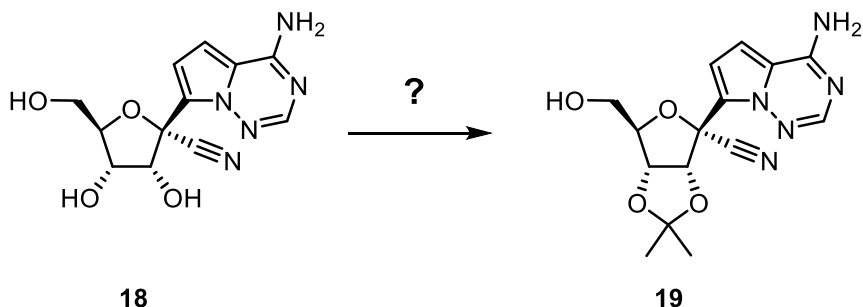


FIGURE 12 – Protection du composé **18**.

Q. 33. Proposer des réactifs permettant d'obtenir **19** à partir de **18**. Au niveau pratique, quelles précautions prendre et quel type de montage utiliser? Proposer un schéma de montage adéquat.

Q. 34. Les conditions rapportées dans la littérature emploient le 2,2-diméthoxypropane. Donner la formule topologique de ce réactif et proposer un mécanisme permettant de convertir **18** en **19** avec ce réactif.

Q. 35. Justifier la régiochimie observée lors de la formation de **19**.

La réaction entre **19** et **5** conduit à **20**, qui est ensuite déprotégé pour donner le remdesivir.

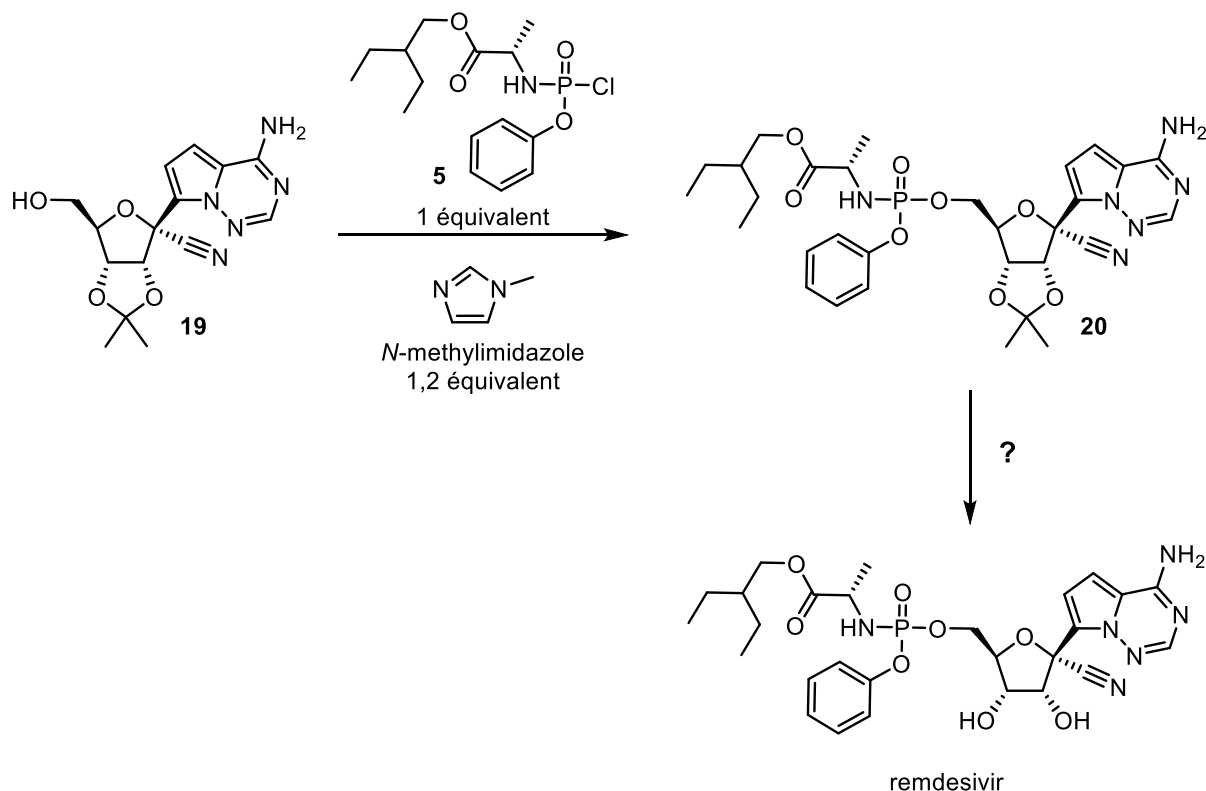


FIGURE 13 – Étapes finales de la synthèse du remdesivir.

Q. 36. Proposer un mécanisme permettant d'expliquer la formation de **20** à partir de **19**. Expliciter le ou les rôle(s) du *N*-méthylimidazole (préciser si les deux atomes d'azotes ont des propriétés similaires ou différentes) et justifier de l'emploi de 1,2 équivalents de ce réactif.

Q. 37. Proposer des conditions réactionnelles pour la dernière étape, permettant d'obtenir le remdesivir.

Le spectre de RMN du proton du remdesivir est présenté sur la figure 14, et décrit ci-dessous :

RMN ^1H (600 MHz, solvant méthanol- d_4) : δ 7,87 (s, 1H) ; 7,30 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H) ; 7,21–7,14 (m, 3H) ; 6,91 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H) ; 6,88 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H) ; 4,79 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H) ; 4,42–4,35 (m, 2H) ; 4,28 (dt, $J = 10,5$ et $5,1$ Hz, 1H) ; 4,17 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H) ; 4,02 (dd, $J = 10,9$ et $5,8$ Hz, 1H) ; 3,96–3,85 (m, 2H) ; 1,47–1,44 (m, 1H) ; 1,34–1,28 (m, 7H) ; 0,85 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H).

Le pic à 3,31 ppm correspond au pic de solvant résiduel (MeOH) et celui à 4,87 ppm à l'eau contenue dans l'échantillon. *Note : à cause des échanges H/D des protons labiles dans ce solvant, les protons portés par des atomes d'azote ou d'oxygène ne sont pas visibles dans ce spectre.*

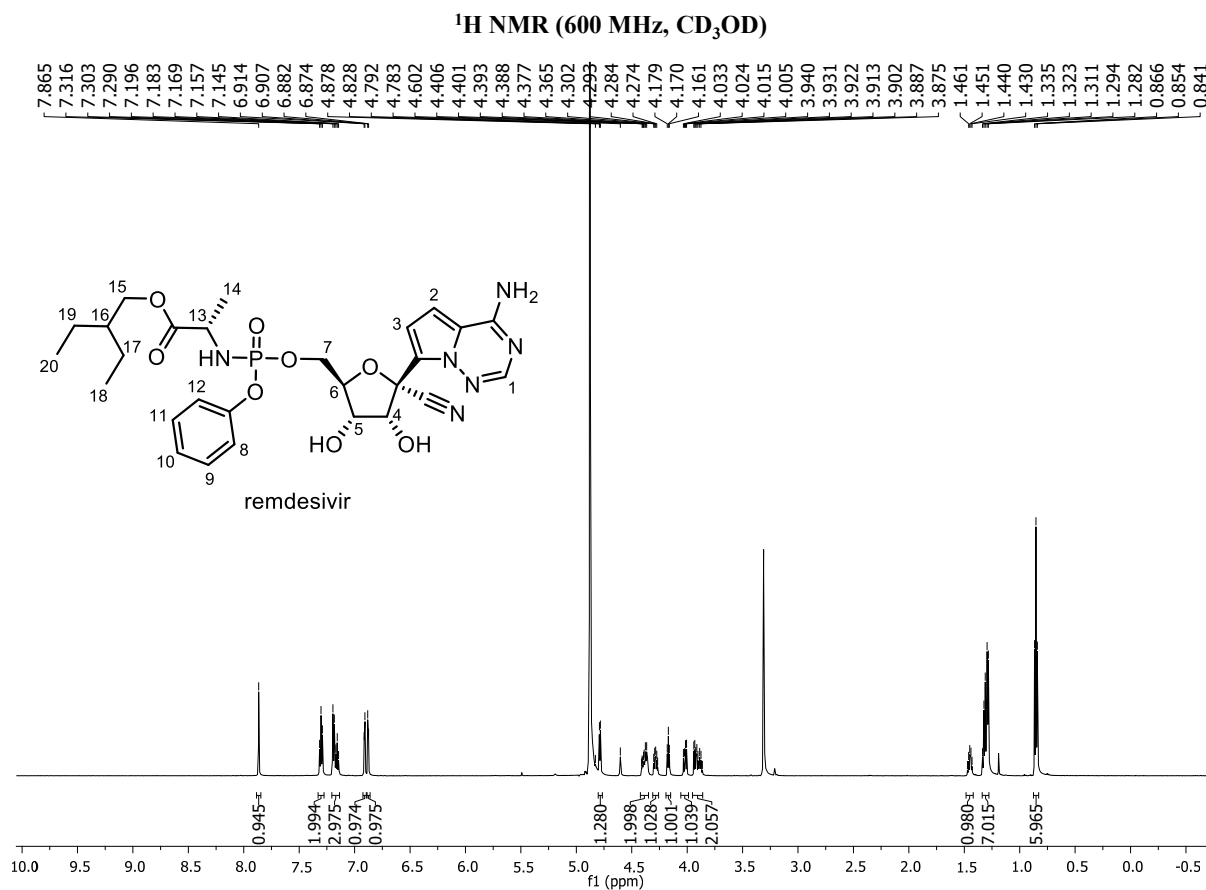


FIGURE 14 – Spectre RMN ^1H du remdesivir.

Q. 38. Les signaux de ce spectre se décomposent en plusieurs zones. En vous servant de la numérotation des atomes du remdesivir proposée sur la figure 14, et en tenant compte de l'intégration des pics, lister (en justifiant mais sans les attribuer précisément) quels protons sont inclus dans les trois groupes de signaux suivants : entre 8,00 et 6,50 ppm ; entre 5,00 et 3,50 ppm ; et entre 1,50 et 0,50 ppm.

Q. 39. Indiquer à quel proton correspond le signal le plus déblindé, visible sous la forme d'un singulet à 7,87 ppm.

2 Deuxième partie : autour des porphyrines

Cette partie représente environ 50% du total des points.

Les porphyrines sont des molécules macrocycliques organiques qui jouent de nombreux rôles dans le vivant. En effet, associées à un cation métallique elles forment des hèmes, ces derniers s'insérant comme groupement prosthétique dans de nombreuses métalloenzymes. Ces métalloenzymes remplissent des fonctions métaboliques importantes et diverses. En particulier, on peut citer des fonctions de stockage et de transport de l'oxygène pour la myoglobine et l'hémoglobine, des activités d'oxydation catalytiques pour le cytochrome P450, ou encore la photosynthèse. Dans cette partie, nous nous proposons d'étudier comment synthétiser les porphyrines, puis quelques-unes de leurs propriétés remarquables, et enfin nous nous pencherons sur le rôle qu'elles jouent dans le transport du dioxygène au sein de l'hémoglobine.

2.1 Synthèse d'une porphyrine

Dans cette section, nous nous intéressons à la synthèse de la porphine, la plus simple des porphyrines. Sa structure est représentée sur la figure 15. La voie de synthèse étudiée ici (résumée sur la figure 16) dérive de la méthode de Rothemund proposée en 1935, et fait intervenir comme réactifs l'acide méthanoïque et le pyrrole. Nous essaierons de comprendre la réactivité de ces hétérocycles à l'aide de leurs orbitales frontières.

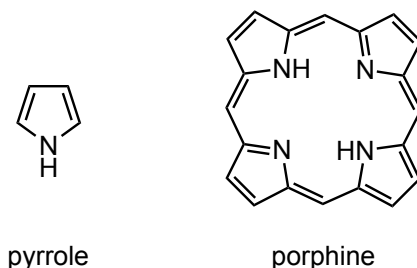


FIGURE 15 – Structure moléculaire du pyrrole et de la porphine.

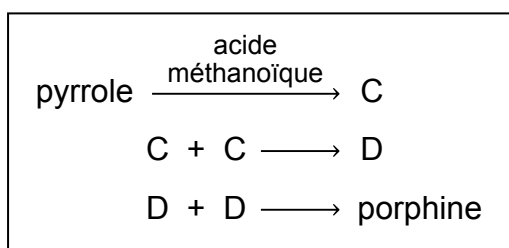


FIGURE 16 – Synthèse de la porphine.

On trouve, dans la base de données Orbimol, pour le pyrrole les deux orbitales représentées sur la figure 17 et notées **(a)** et **(b)**. L'une est l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (dite HO, d'énergie $-3,057$ eV) et l'autre l'orbitale moléculaire la plus basse vacante (dite BV, d'énergie $+1,378$ eV) — mais la correspondance entre **(a)/(b)** et HO/BV n'est pas précisée.

Q. 40. Rappeler le principe de l'approximation de Fukui, aussi appelée « approximation des orbitales frontières ».

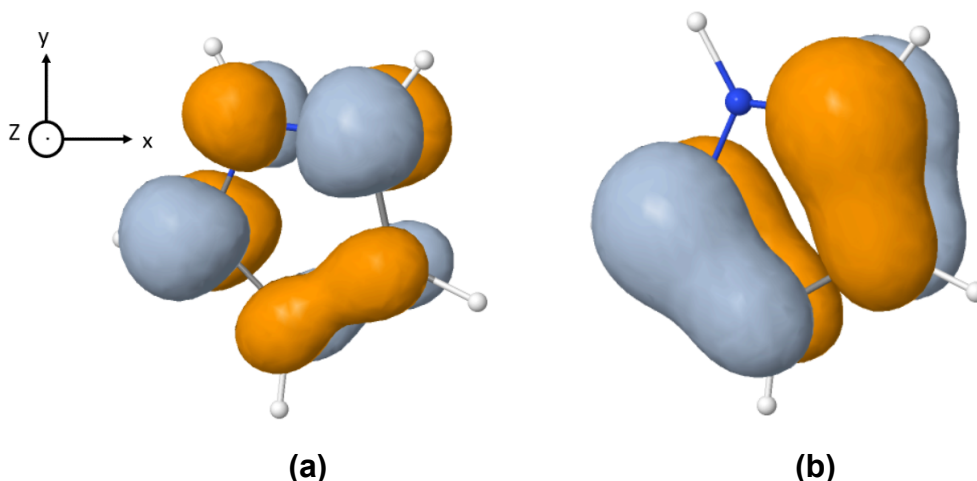


FIGURE 17 – Orbitales frontières du pyrrole, notées **(a)** et **(b)**. L'une est l'orbitale HO, l'autre est l'orbitale BV, mais la correspondance n'est pas précisée.

Q. 41. Parmi les deux orbitales frontières du pyrrole, labelées **(a)** et **(b)** sur la figure 17, indiquer laquelle est la HO (orbitale moléculaire la plus haute occupée) et laquelle est la BV (orbitale moléculaire la plus basse vacante), en explicitant votre raisonnement.

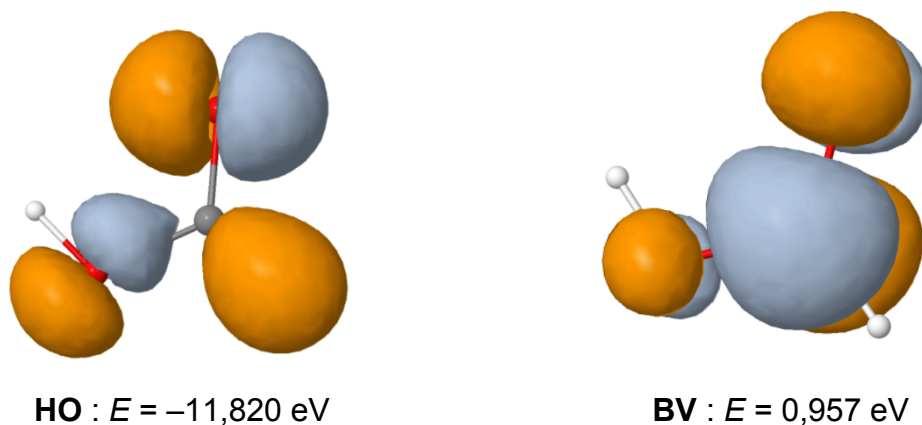


FIGURE 18 – Orbitales frontières de l'acide méthanoïque.

Q. 42. Les orbitales frontières de l'acide méthanoïque sont présentées sur la figure 18. Représenter sur un diagramme orbitalaire les orbitales HO et BV du pyrrole et de l'acide méthanoïque relativement les unes par rapport aux autres. Prévoir la réactivité du pyrrole et de l'acide méthanoïque, et justifier quel type de réaction peut avoir lieu.

Q. 43. Ecrire l'équation de la réaction entre le pyrrole et l'acide méthanoïque, qui conduit à un produit **C**. Justifier la régiosélectivité de cette réaction.

Q. 44. Le produit **C** peut réagir sur lui-même pour donner **D**. Écrire la structure de **D**, et proposer un mécanisme pour cette réaction, en explicitant si vous choisissez un milieu acide ou basique. Justifier la réactivité des espèces.

Q. 45. Enfin, **D** peut également réagir sur lui-même, ce qui conduit à la porphine. À votre avis, le rendement d'une telle synthèse est-il élevé ou faible ? Quel problème relevez-vous ? Proposer des conditions opératoires qui favoriseraient la formation du produit cyclique désiré.

2.2 Études de quelques propriétés des porphyrines

Dans cette section on se propose d'étudier quelques propriétés physico-chimiques des porphyrines, telles que leurs propriétés acido-basiques, optiques et de complexation, afin de comprendre l'origine de la spécificité de cette famille de molécules.

Q. 46. Rappeler la valeur typique du pK_a d'un couple amine/amidure. Les porphyrines présentent deux acidités. Représenter les différents états de protonation dans le cas de la porphine. Le pK_a pour ces deux acidités est d'environ 16. Commenter cette observation.

Q. 47. En prenant pour base les orbitales atomiques p_z , indiquer combien d'orbitales atomiques (OA) sont nécessaires pour décrire le système π de la porphine doublement déprotonée. En déduire le nombre d'orbitales moléculaires (OM) du système π . Parmi ces OM, combien sont occupées ?

Q. 48. Du fait de son système π , la porphyrine est un composé aromatique. Comment cela se traduit-il en spectroscopie RMN ? Quel commentaire pouvez-vous faire sur la géométrie des porphyrines ?

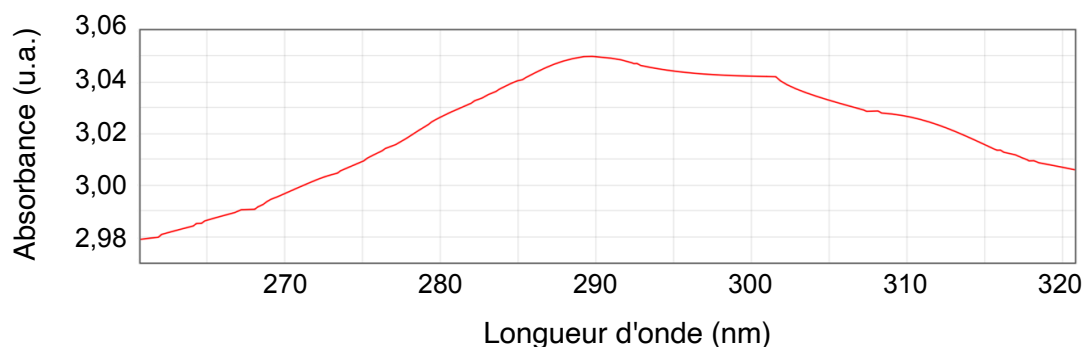


FIGURE 19 – Spectre d'absorption du pyrrole.

Q. 49. La figure 19 représente le spectre d'absorption du pyrrole. Dans quel domaine électromagnétique ce spectre a-t-il été réalisé ? À quelle longueur d'onde le pyrrole absorbe-t-il ? Pouvait-on prévoir ce résultat à partir des données de l'énoncé ?

Q. 50. En spectroscopie UV-visible, on observe pour les porphyrines une bande d'absorption caractéristique autour de 400 nm, appelée *bande de Soret*. Comparer la longueur d'onde de la bande de Soret à celle déterminée à la question précédente. Comment expliquer cette différence d'absorbance ?

Q. 51. À l'aide des questions précédentes, en déduire à quel type de transition est due la bande de Soret.

Q. 52. La forme dianionique des porphyrines peut former des complexes avec des cations métalliques tel que Mg^{2+} (comme dans la chlorophylle) ou Fe^{2+} (comme dans la myoglobine, l'hémoglobine ou bien le cytochrome P450). En termes d'acido-basicité de Lewis, indiquer quels rôles jouent respectivement le cation métallique et le ligand. Quel type de liaison forment-ils ?

Q. 53. Si l'on considère des complexes ML_4 du Fe^{2+} où L sont des ligands monodentes équivalents aux azotes des porphyrines, on constate que les constantes de formation de ces complexes ML_4 sont plus faibles que celles des complexes de porphyrine. Quelle propriété de la porphyrine confère à ses complexes une plus grande stabilité ?

2.3 Stockage et transport du dioxygène

Dans cette sous-partie, nous nous intéressons aux aspects physico-chimiques du transport du dioxygène chez de nombreux êtres vivants. En effet, le dioxygène est essentiel au métabolisme de tous les organismes aérobiques, car il permet la synthèse de l'ATP (triphosphate d'adénosine) qui fournit l'énergie nécessaire aux processus se déroulant dans les cellules de ces organismes. Pour ce faire, de nombreux animaux possèdent un système vasculaire qui assure le transport du dioxygène des poumons jusqu'aux organes, où il sera alors soit métabolisé, soit stocké par la myoglobine en prévision d'un effort futur.

Q. 54. Lors d'un effort, une personne a besoin jusqu'à 2,5 g de dioxygène par minute. En considérant que le volume moyen d'un cœur humain est de 50 mL et que seulement 80% du dioxygène présent dans le sang est métabolisé par les muscles, estimer le nombre de battements par minute du cœur si le transport du dioxygène n'était assuré que par dissolution de O_2 dans le sang. Justifier soigneusement votre raisonnement, *toute piste de réflexion, même non aboutie sera valorisée*. Quel commentaire peut-on faire sur le nombre de battements déterminé ?

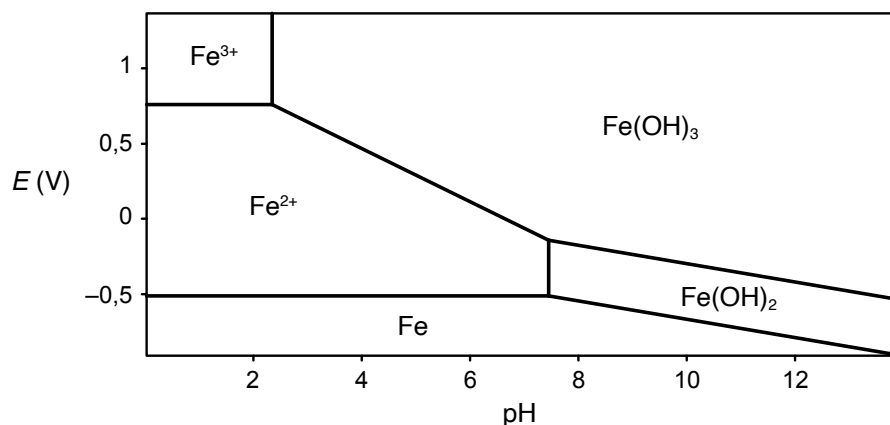


FIGURE 20 – Diagramme E -pH du fer, construit à une concentration de travail de $0,01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

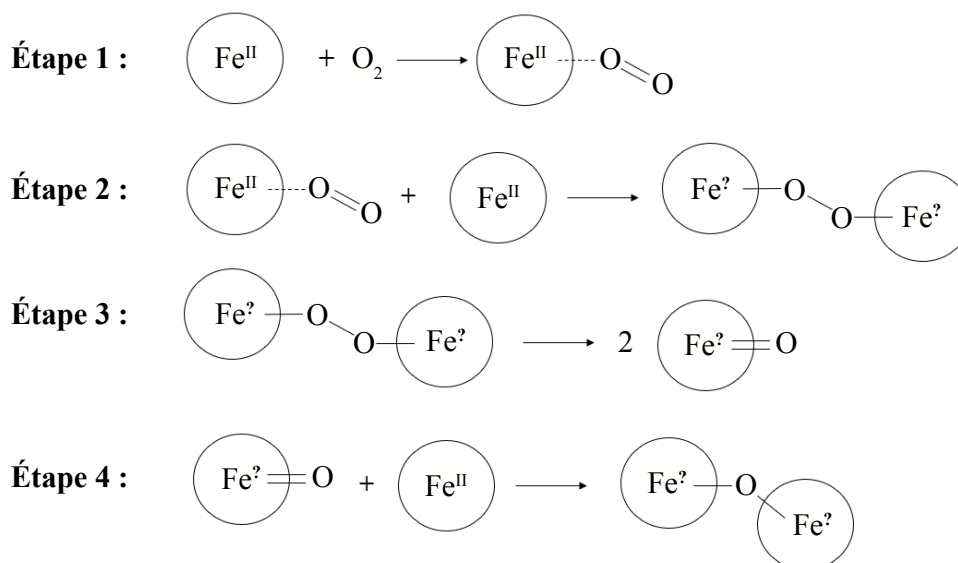


FIGURE 21 – Le chemin réactionnel suivi par un complexe de Fe(II)-porphyrine, en présence de dioxygène. La porphyrine est représentée par un cercle.

Q. 55. Au vu du diagramme E -pH du fer, présenté sur la figure 20, expliquer pourquoi le fer seul ne peut assurer le transport du dioxygène.

Q. 56. On considère maintenant un complexe de fer(II)–porphyrine, c'est-à-dire un *hème*. En présence de dioxygène, le complexe réagit selon le chemin réactionnel représenté sur la figure 21. Attribuer le degré d'oxydation du fer et de l'oxygène dans les produits des étapes II, III, et IV.

Q. 57. Au vu de la figure 21, expliquer l'avantage procuré par le fait que l'hème se trouve dans une protéine.

Document 1 : Rôle et structure des protéines

Chez les êtres vivants, la quasi-totalité des fonctions dynamiques dépend des protéines. En fait, le terme *protéines* exprime en lui-même l'importance de ces molécules ; il vient du grec *prôtos*, qui signifie « premier », « essentiel ». Les protéines sont des macromolécules qui représentent plus de 50% de la masse sèche de la plupart des cellules et interviennent dans presque toutes les activités cellulaires : certaines accélèrent la vitesse des réactions chimiques, alors que d'autres jouent un rôle de défense, emmagasinent et transportent des substances, interviennent dans les communications cellulaires, etc.

Aussi diversifiées qu'elles soient, les protéines sont toutes des polymères non ramifiés élaborés à partir de la même série d'acides aminés. 20 acides aminés différents suffisent à former la quasi-totalité des protéines d'un organisme. Les activités spécifiques des protéines découlent de leur architecture tridimensionnelle complexe, dont le niveau le plus simple est la séquence des acides aminés. En dépit de leur grande diversité, toutes les protéines partagent trois niveaux d'organisation structurale intégrés : un niveau primaire, un niveau secondaire et un niveau tertiaire. Un quatrième niveau, la structure quaternaire, apparaît quand une protéine se compose de deux ou de plusieurs chaînes polypeptidiques.

La structure primaire d'une protéine correspond à une chaîne d'acides aminés liés entre eux selon une séquence unique. La structure secondaire de la macromolécule provient de liaisons hydrogène qui se forment le long de la chaîne polypeptidique, et qui permettent la formation de structures appelées hélices α et feuillets β . La structure tertiaire correspond à la forme globale découlant des interactions entre les chaînes latérales d'acides aminés différents. Les interactions hydrophobes aident à la fixer. Les acides aminés et les chaînes latérales hydrophobes (non polaires) d'une protéine se rassemblent au cœur de celle-ci ; ils sont donc isolés de l'eau. En conséquence, une « interaction hydrophobe » est, en fait, causée par l'exclusion des substances non polaires par les molécules d'eau. Une fois que les chaînes latérales non polaires des acides aminés se font face, les forces de van der Waals contribuent à les maintenir ensemble. Les liaisons hydrogène entre les chaînes latérales polaires, ainsi que les liaisons ioniques entre les chaînes latérales chargées positivement et négativement, aident également à stabiliser la structure tertiaire. Malgré leur faiblesse relative, ces interactions dans le milieu cellulaire aqueux contribuent à doter la protéine d'une forme particulière, étant donné leur très grand nombre. La structure quaternaire est la structure générale d'une protéine lorsque celle-ci est composée de plusieurs sous-unités, elle renvoie à la manière dont sont agencées les différentes chaînes protéiques.

(Adapté de *Biologie*, Neil Campbell)

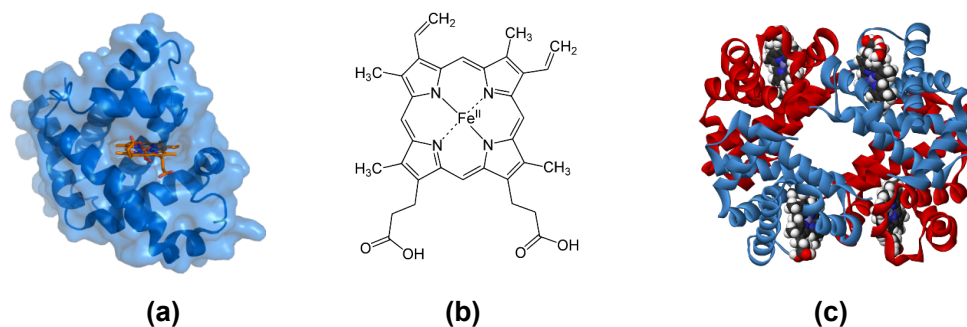


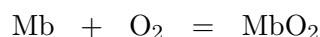
FIGURE 22 – (a) Myoglobine. (b) Hème de type B, composé d'une porphyrine et d'un atome de fer(II). (c) Hémoglobine, composé de 4 sous-unités similaires à la myoglobine.

Q. 58. À la lecture du document 1 et des informations données dans le sujet et la figure 22, expliciter les 4 degrés de structure de l'hémoglobine. On proposera un schéma pour les structures primaires et secondaires.

Q. 59. Indiquer quelles sont les interactions physico-chimiques qui assurent la cohésion des structures secondaire, tertiaire et quaternaire. Donner un ordre de grandeur de l'énergie de ces interactions.

Q. 60. En vous aidant de vos réponses aux questions précédentes, expliquer pourquoi l'hémoglobine n'assure plus son rôle de transporteur du dioxygène lorsqu'on la chauffe à une température de 60°C.

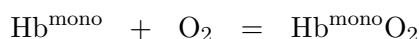
La myoglobine (notée Mb) est une métalloprotéine qui permet le stockage du dioxygène au sein des organes chez de nombreux vertébrés. Son groupement prosthétique est l'hème de type B, formé d'une porphyrine et d'un atome de fer(II). C'est ce dernier qui lie le dioxygène pour le stockage, par l'équilibre suivant de constante d'équilibre K_{Mb} :



L'hémoglobine (notée Hb) est également une métalloprotéine qui elle permet le transport du dioxygène jusqu'aux organes. Cette protéine se trouve dans les globules rouges et est constituée de 4 sous-unités similaires à la myoglobine. Elle peut donc transporter jusqu'à 4 molécules de dioxygène.

Q. 61. On définit le taux de saturation Y_{Mb} comme le rapport de la quantité de myoglobine complexée (MbO_2) sur la quantité totale de myoglobine. Exprimer le taux de saturation Y_{Mb} en fonction de K_{Mb} , de la pression partielle en dioxygène P_{O_2} , et de la pression standard de référence P° . On précisera et interprétera les comportements asymptotiques.

Q. 62. Si l'on considère les sous-unités de l'hémoglobine comme étant indépendantes, et que l'on note K_{Hb}^{mono} la constante d'équilibre associée à l'équilibre suivant :



Quel comportement peut-on attendre pour le taux de saturation de l'hémoglobine Y_{Hb} ?

En réalité, le taux de saturation de l'hémoglobine suit une courbe sigmoïdale, comme indiqué sur la figure 23. De plus l'affinité de l'hémoglobine diminue lorsque le pH diminue : c'est l'effet Bohr.

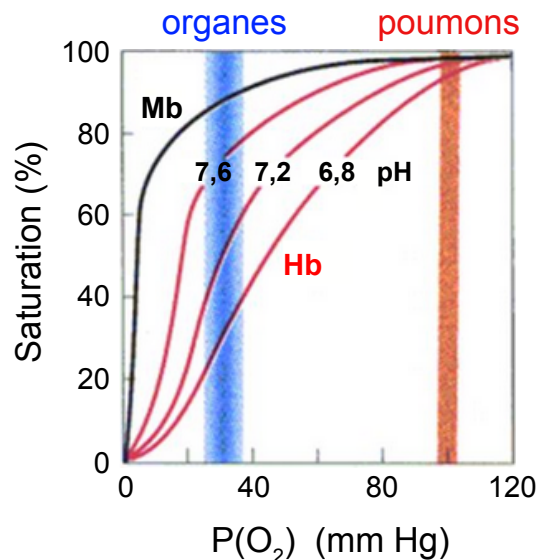


FIGURE 23 – Courbes de saturation de la myoglobine et de l'hémoglobine en fonction de la pression partielle en O_2 , tracées pour différentes valeurs de pH.

Q. 63. Sachant que la pression partielle en O_2 est de 30 mmHg au niveau des tissus et organes, et de 100 mmHg au niveau des poumons, décrire comment l'hémoglobine permet un transport efficace du dioxygène.

Q. 64. Rappeler le principal déchet produit lors de la respiration. Quel avantage voyez-vous à l'effet Bohr ?

2.4 Comportement allostérique de l'hémoglobine

Nous proposons à présent de comprendre pourquoi l'affinité de l'hémoglobine diffère de celle de la myoglobine. On observe une évolution sigmoïdale de l'affinité de l'hémoglobine en fonction de la pression partielle en dioxygène car la fixation des 4 molécules de dioxygène sur l'hémoglobine ne se fait pas de manière équivalente : ce comportement est dit allostérique. On peut donner à l'allostérie la définition suivante : « *c'est un mode de régulation de l'activité d'une protéine oligomérique par lequel la fixation d'une molécule effectrice en un site modifie les conditions de fixation d'une autre molécule, en un autre site distant de la même protéine* ».

Le concept d'allostérie a été formalisé par Jacques Monod, Jeffries Wyman et Jean-Pierre Changeux dans les années 1960. Nous allons ici appliquer leur modèle à l'hémoglobine afin d'expliquer le comportement observé pour cette protéine. L'hémoglobine est un tétramère, c'est-à-dire qu'elle présente 4 sous-unités ; on peut l'assimiler pour simplifier le modèle à un dimère de dimères. Nous raisonnerons donc pour la suite sur un seul dimère et considérerons que les résultats peuvent être généralisés à des oligomères. Le dimère existe sous deux formes, notées R_2 pour la forme dite « relâchée », et T_2 pour la forme dite « tendue ». On note L la constante d'équilibre entre la forme T_2 et R_2 . La forme T_2 est plus stable que la forme R_2 , mais seules les sous-unités R présentent une affinité pour le substrat S ; la constante de dissociation est notée K_d . Enfin, on note K_{b1} et K_{b2} les constantes d'équilibre apparentes pour la fixation respectivement d'une et deux molécules de substrat S sur un dimère R_2 . Le modèle et les équilibres impliqués sont représentés sur la figure 24.

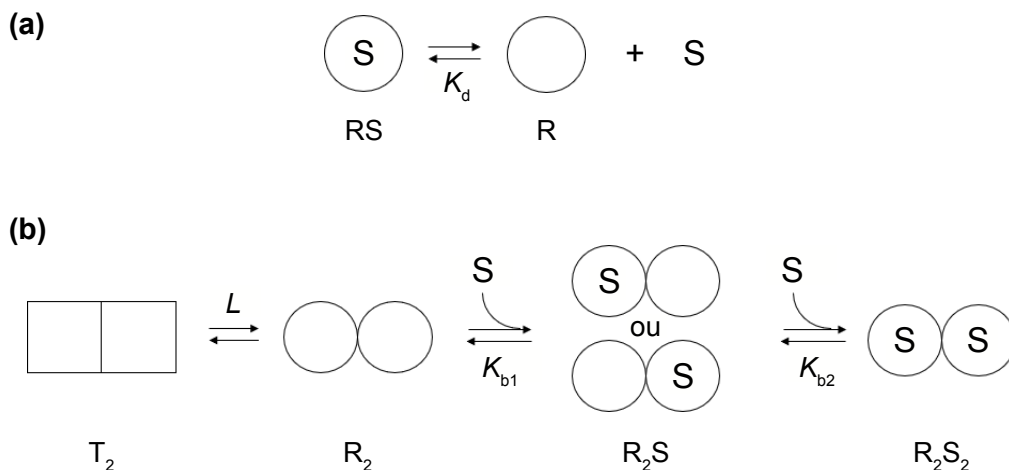


FIGURE 24 – (a) Équilibre de dissociation entre une sous-unité relâchée R et une molécule de substrat S . (b) Équilibres à considérer entre les formes tendue T_2 et relâchée R_2 de dimère et la fixation d'un substrat S par les sous-unités sous leur conformation relâchée R .

Q. 65. Définir la fraction de saturation Y dans le cas général. En raisonnant sur le dimère, exprimer la fraction de saturation Y en fonction des différentes concentrations. On pourra notamment raisonner par rapport aux sous-unités.

Dans les questions suivantes, on cherche à lier les constantes apparentes K_{b1} et K_{b2} à la constante de dissociation K_d . Pour cela, on pourra être amené à raisonner sur les différentes façons de former R_2S dans le sens direct, puis sur les différentes façons de former R_2S dans le sens retour.

Q. 66. Quelle relation y a-t-il entre K_d et K_{b1} , la constante de réaction apparente pour l'équilibre de complexation entre R_2 et une molécule de substrat S . En déduire une expression de la concentration $[R_2S]$ en fonction de $[S]$, $[R_2]$, C° (la concentration standard de référence), et K_d .

Q. 67. En suivant un raisonnement similaire, exprimer la concentration $[R_2S_2]$ en fonction de $[S]$, $[R_2]$, C° , et K_d .

Q. 68. À partir de vos réponses aux précédentes questions, en déduire une expression de la saturation Y en fonction de L , K_d , C° , et $[S]$.

L'expression obtenue à la question précédente est l'équation de Monod–Wyman–Changeux pour un dimère. Elle se généralise dans le cas d'une protéine avec n protomères par :

$$Y = \frac{\frac{[S]}{C^\circ K_d} \left(1 + \frac{[S]}{C^\circ K_d}\right)^{n-1}}{\frac{1}{L} + \left(1 + \frac{[S]}{C^\circ K_d}\right)^n}$$

Q. 69. Étudier et commenter le comportement asymptotique de la saturation Y dans ce modèle généralisé, lorsque la concentration en substrat $[S]$ tend vers zéro, ainsi que vers l'infini.

Q. 70. Comment se simplifie l'expression de la saturation Y du modèle généralisé, lorsque la constante d'équilibre L entre la forme tendue et relâchée tend vers l'infini? Interpréter physiquement cette situation.

Q. 71. Nous avons considéré ici que la forme T ne fixe pas de substrat. Si l'on considère maintenant que la forme T à une affinité pour le substrat, conserve-t-on un effet coopératif?

2.5 Mécanisme microscopique de l'effet allostérique

Pour finir, nous allons essayer de comprendre au niveau moléculaire à quoi correspondent les formes tendue et relâchée de l'hémoglobine, introduites dans le modèle précédent, et comment la fixation d'une molécule de dioxygène favorise le passage de la forme tendue à la forme relâchée.

Q. 72. Rappeler la configuration électronique de l'ion Fe^{2+} .

Dans l'hémoglobine, l'ion Fe^{2+} est dans un environnement octaédrique qui conduit à une levée de dégénérescence de ses orbitales d , de la façon représentée sur la figure 25. L'écart énergétique Δ_0 entre les orbitales t_{2g} et e_g est appelé paramètre de champ cristallin.

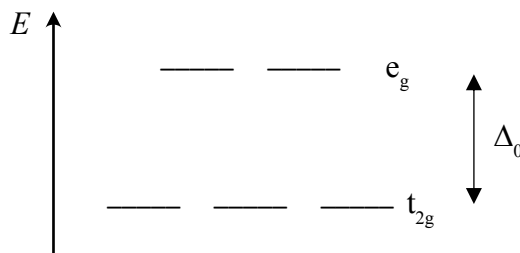


FIGURE 25 – Levée de dégénérescence des orbitales d de l'ion Fe^{2+} dans un environnement octaédrique.

Q. 73. Lister les différentes possibilités de remplissage des orbitales d de l'ion Fe^{2+} dans un environnement octaédrique, et indiquer le spin de chaque configuration.



FIGURE 26 – La différence d'énergie entre ces deux configurations, dite énergie d'appariement, est notée P .

Q. 74. Rappeler la règle de Hund. L'appariement de deux électrons dans la même orbitale (passage de l'état A à l'état B sur la figure 26) a un coût énergétique, que l'on nomme énergie d'appariement P . Indiquer alors quelle configuration l'ion Fe^{2+} adopte dans un environnement octaédrique, en fonction de P et Δ_0 .

Q. 75. Expérimentalement, on mesure pour des complexes différents de fer(II), deux rayons ioniques de 92 pm et 75 pm. Proposer une interprétation justifiant cette observation.

Lorsque qu'une molécule de dioxygène se fixe au fer(II), cela induit un changement de spin et de rayon ionique. Cela conduit l'ion Fe^{2+} à rentrer dans le plan de la porphyrine, accompagné par l'histidine (acide aminé de l'hémoglobine), comme indiqué sur la figure 27. Ce mouvement de l'histidine induit un réarrangement de l'hémoglobine à longue distance.

Q. 76. Au vu des informations précédentes et de vos réponses, proposer une explication complète au fait que la fixation d'une première molécule de dioxygène par l'hémoglobine favorise la fixation des autres molécules de dioxygène, conduisant à l'effet coopératif observé.

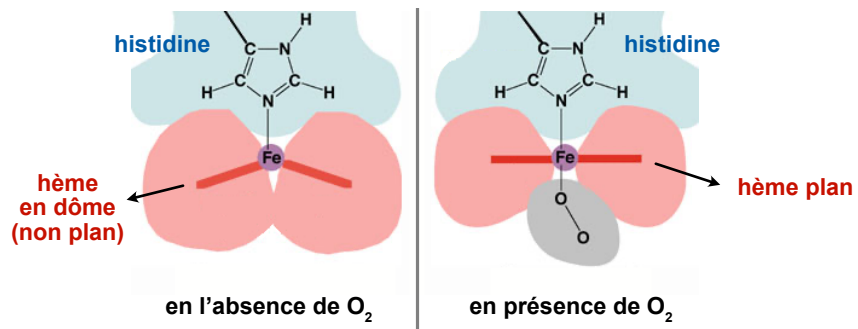


FIGURE 27 – Schéma des réarrangements dans la poche prosthétique de l'hémoglobine lors de la fixation d'une molécule de dioxygène

Annexe

Constantes fondamentales :

- Constante d'Avogadro : $N_A \simeq 6,02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- Constante de Boltzmann : $k_B \simeq 1,38 \times 10^{-23} \text{ m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2} \cdot \text{K}^{-1}$
- Constante des gaz parfaits : $R \simeq 8,314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$
- Charge élémentaire : $e \simeq 1,60 \times 10^{-19} \text{ C}$
- Constante de Planck : $h \simeq 6,63 \times 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$
- Vitesse de la lumière dans le vide : $c \simeq 3,00 \times 10^8 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$
- Permittivité diélectrique du vide : $\epsilon_0 \simeq 8,85 \times 10^{-12} \text{ F} \cdot \text{m}^{-1}$

Conversion d'unités :

- Millimètre de mercure (unité de pression) : $1 \text{ mmHg} \simeq 133,3 \text{ Pa}$

Grandeurs chimiques :

- Solubilité du dioxygène dans l'eau à 37°C : $S_{\text{O}_2} \simeq 6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$
- pH du sang humain : 7,4
- Constantes d'acidité (à 25°C) des couples associés au CO_2 :
 - $\text{p}K_{\text{a}1}(\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-) = 6,4$
 - $\text{p}K_{\text{a}2}(\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}) = 10,3$
- Constante d'acidité (à 25°C) du couple pyridinium/pyridine : $\text{p}K_{\text{a}} = 5,21$

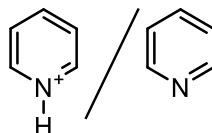
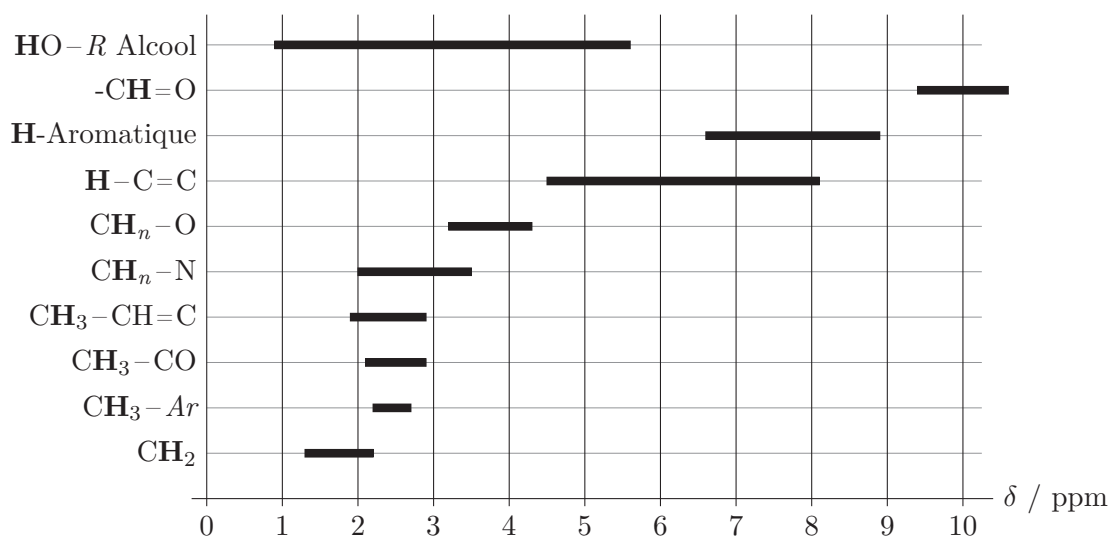


Table de valeurs de déplacements chimiques en RMN ^1H :



Constantes de couplages en RMN ^1H :

Enchaînement				
J_{ab} / Hz	8-20 (dépendant de l'angle H-C-H)		8-20 (dépendant de l'angle dièdre)	
Enchaînement				
J_{ab} / Hz	0-3,5	5-14	11-19	4-10

Electronégativité de Pauling pour les premières lignes du tableau périodique des éléments :

H 2,2																	He
Li 0,98	Be 1,57											B 2,04	C 2,55	N 3,04	O 3,44	F 3,98	Ne
Na 0,93	Mg 1,31											Al 1,61	Si 1,9	P 2,19	S 2,58	Cl 3,16	Ar
K 0,82	Ca 1	Sc 1,36	Ti 1,54	V 1,63	Cr 1,66	Mn 1,55	Fe 1,83	Co 1,88	Ni 1,91	Cu 1,9	Zn 1,65	Ga 1,81	Ge 2,01	As 2,18	Se 2,55	Br 2,96	Kr 3

1 IA

1

1.0079

H

2 IIA

3

6.941

Li

11

22.990

Na

19

39.098

K

37

85.468

Rb

55

132.91

Cs

87

223

Fr

4 IIIB

21

44.956

Sc

22

47.867

Ti

40

91.224

Zr

72

178.49

Hf

104

261

Rf

5 VB

23

50.942

V

41

92.906

Nb

73

180.95

Ta

6 VIB

24

51.996

Cr

42

95.94

Mo

74

183.84

W

7 VIIB

25

54.938

Mn

43

96

Tc

75

186.21

Re

8 VIIIB

26

55.845

Fe

44

101.07

Ru

76

190.23

Os

9 VIIIB

27

58.933

Co

45

102.91

Rh

77

192.22

Ir

10 VIIIB

28

58.933

Ni

46

106.42

Pd

78

195.08

Pt

11 IB

29

63.546

Cu

47

107.87

Ag

79

196.97

Au

12 IIIB

30

65.39

Zn

48

112.41

Cd

80

200.59

Hg

13 IIIA

31

69.723

Ga

49

114.82

In

81

204.38

Tl

14 IVA

32

72.64

Ge

50

118.71

Sn

82

207.2

Pb

15 VA

33

74.922

As

51

121.76

Sb

83

208.98

Bi

16 VIA

34

78.96

Se

52

127.6

Te

84

209

Po

17 VIIA

35

79.904

Br

53

126.9

I

85

210

At

18 VIIIA

36

83.8

Kr

54

131.29

Xe

86

222

Rn

19 VIIIA

37

85.468

Rb

55

132.91

Cs

87

223

Fr

20 VIIIA

38

87.62

Sr

56

137.33

Ba

88

226

Ra

21 VIIIA

39

88.906

Y

57-71

La-Lu

89-103

Ac-Lr

22 VIIIA

40

91.224

Zr

72

178.49

Hf

104

261

Rf

23 VIIIA

41

92.906

Nb

73

180.95

Ta

105

262

Db

24 VIIIA

42

95.94

Mo

74

183.84

W

106

266

Sg

25 VIIIA

43

96

Tc

75

186.21

Re

107

264

Bh

26 VIIIA

44

101.07

Ru

76

190.23

Os

108

277

Hs

27 VIIIA

45

102.91

Rh

77

192.22

Ir

109

268

Mt

28 VIIIA

46

106.42

Pd

78

195.08

Pt

110

281

Ds

29 VIIIA

47

107.87

Ag

79

196.97

Au

111

280

Rg

30 VIIIA

48

112.41

Cd

80

200.59

Hg

112

285

Cn

31 VIIIA

49

114.82

In

81

204.38

Tl

113

284

Nh

32 VIIIA

50

118.71

Sn

82

207.2

Pb

114

289

Fl

33 VIIIA

51

121.76

Sb

83

208.98

Bi

115

288

Mc

34 VIIIA

52

127.6

Te

84

209

Po

116

293

Lv

35 VIIIA

53

126.9

I

85

210

At

117

292

Ts

36 VIIIA

54

131.29

Xe

86

222

Rn

118

294

Og

37 VIIIA

55

132.91

Cs

87

223

Fr

38 VIIIA

56

137.33

Ba

88

226

Ra

39 VIIIA

57-71

La-Lu

89-103

Ac-Lr

40 VIIIA

58

138.91

La

59

140.91

Pr

60

144.24

Nd

61

145

Pm

62

150.36

Sm

63

151.96

Eu

64

157.25

Gd

65

158.93

Tb

66

162.50

Dy

67

164.93

Ho

68

167.26

Er

69

168.93

Tm

70

173.04

Yb

71

174.97

Lu

41 VIIIA

59

140.12

Ce

60

144.24

Nd

61

145

Pm

62

150.36

Sm

63

151.96

Eu

64

157.25

Gd

65

158.93

Tb

66

162.50

Dy

67

164.93

Ho

68

167.26

Er

69

168.93

Tm

70

173.04

Yb

71

174.97

Lu

42 VIIIA

60

144.24

Nd

61

145

Pm

62

150.36

Sm

63

151.96

Eu

64

157.25

Gd

65

158.93

Tb

66

162.50

Dy

67

164.93

Ho

68

167.26

Er

69

168.93

Tm

70

173.04

Yb

71

174.97

Lu

43 VIIIA

61

145

Pm

62

150.36

Sm

63

151.96

Eu

64

157.25

Gd

65

158.93

Tb

66

162.50

Dy

67

164.93

Ho

68

167.26

Er

69

168.93

Tm

70

173.04

Yb

71

174.97

Lu

44 VIIIA

62

150.36

Sm

63

151.96

Eu

64

157.25

Gd

65

158.93

Tb

66

162.50

Dy

67

164.93

Ho

68

167.26

Er

69

168.93

Tm

70

173.04

Yb

71

174.97

Lu

45 VIIIA

63

151.96

Eu

64

157.25

Gd

65

158.93

Tb

66

162.50

Dy

67

164.93

Ho

68

167.26

Er

69

168.93

Tm

70

173.04

Yb

71

174.97

Lu

46 VIIIA

64

157.25

Gd

65

158.93

Tb

66

162.50

Dy

67

164.93

Ho

68

167.26

Er

69

168.93

Tm

70

173.04

Yb

71

174.97

Lu

47 VIIIA

65

158.93

Tb

66

162.50

Dy

67

164.93

Ho

68

167.26

Er

69

168.93

Tm

70

173.04

Yb

71

174.97

Lu

48 VIIIA

66

162.50

Dy

67

164.93

Ho

68

167.26

Er

69

168.93

Tm

70

173.04

Yb

71

174.97

Lu

49 VIIIA

67

164.93

Ho

68

167.26

Er

69

168.93

Tm

70

173.04

Yb

71

174.97

Lu

50 VIIIA

68

167.26

Er

69

168.93

Tm

70

173.04

Yb

71

174.97

Lu

51 VIIIA

69

168.93

Tm

70

173.04

Yb

71

174.97

Lu

52 VIIIA

70

173.04

Yb

71

174.97

Lu

53 VIIIA

71

174.97

Lu

54 VIIIA

72

176.12

Hf

55 VIIIA

73

178.49

Ta

56 VIIIA

74

180.95

W

57 VIIIA

75

183.84

Re

58 VIIIA

76

186.21

Os

59 VIIIA

77

189.12

Ir

60 VIIIA

78

191.22

Pt

61 VIIIA

79

193.22

Au

62 VIIIA

80

195.08

Hg

63 VIIIA

81

196.97

Tl

64 VIIIA

82

199.08

Pb

65 VIIIA

83

200.97

Bi

66 VIIIA

84

203.07

Po

67 VIIIA

85

205.07

At

68 VIIIA

86

207.03

Rn

69 VIIIA

87

209.08

Fr

70 VIIIA

88

211.07

Ra

71 VIIIA

89

213.07

Ac

72 VIIIA

90

215.07

Th

73 VIIIA

91

217.07

Pa

74 VIIIA

92

219.07

U

75 VIIIA

93

221.07

Np

76 VIIIA

94

223.07

Pu

77 VIIIA

95

225.07

Am

78 VIIIA

96

227.07

Cm

79 VIIIA

97

229.07

Bk

80 VIIIA

98

231.07

Cf

81 VIIIA

99

233.07

Es

82 VIIIA

100

235.07

Fm

83 VIIIA

101

237.07

Md

84 VIIIA

102

239.07

No

85 VIIIA

103

241.07

Lr

86 VIIIA

104

243.07

Rf

87 VIIIA

105

245.07

Sg

88 VIIIA

106

247.07

Bh

89 VIIIA

107

249.07

Hs

90 VIIIA

108

251.07

Mt

91 VIIIA

109

253.07

Ds

92 VIIIA

110

255.07

Db

93 VIIIA

111

257.07

Sg

94 VIIIA

112

259.07

Uub

95 VIIIA

113

261.07

Uut

96 VIIIA

114

263.07

Uuq

97 VIIIA

115

265.07

Uup

98 VIIIA

116

267.07

Uuh

99 VIIIA

117

269.07

Uus

100 VIIIA

118

271.07

Uut

101 VIIIA

119

273.07

Uuq

102 VIIIA

120

275.07

Uup

103 VIIIA

121

277.07

Uuh

104 VIIIA

122

279.07

Uus

105 VIIIA

123

281.07

Uut

106 VIIIA

124

283.07

Uuq

107 VIIIA

125

285.07

Uup

108 VIIIA

126

287.07

Uuh

109 VIIIA

127

289.07

Uus

110 VIIIA

128

291.07

Uut

111 VIIIA

129

293.07

Uuq

112 VIIIA

130

295.07

Uup

113 VIIIA

131

297.07

Uuh

114 VIIIA

132

299.07

Uus

115 VIIIA

133

301.07

Uut

116 VIIIA

134

303.07

Uuq

117 VIIIA

135

305.07

Uup

118 VIIIA

136

307.07

Uuh

119 VIIIA

137

309.07

Uus

120 VIIIA

138

311.07

Uut

121 VIIIA

139

313.07

Uuq

122 VIIIA

140

315.07

Uup

123 VIIIA

141

317.07

Uuh

124 VIIIA

142

319.07

Uus

125 VIIIA

143

321.07

Uut

126 VIIIA

144

323.07

Uuq

127 VIIIA

145

325.07

Uup

128 VIIIA

146

327.07

Uuh

129 VIIIA

147

329.07

Uus

130 VIIIA

148

331.07

Uut

131 VIIIA

149

333.07

Uuq

132 VIIIA

150

335.07

Uup

