

LC 12 : Des acides aminés aux peptides

Element imposé : structure secondaire des protéines, structure tertiaire des protéines / protection des acides carboxyliques / synthèse sur support solide

Biblio : Stryer, Vollhardt, Voet, Clayden, ICO

Niveau : L2 ou L3

Prérequis : - acides aminés (L2)

- Chimie des dérivés d'acide et amine : réactivité, réaction de base (L2)
- Notion de groupement protecteur (L1)
- Forme mésomère (L1)
- Interaction faible (L1)

Intro pédagogique :

Introduction

Rappel acide aminé, Structure Vollhardt

Brique élémentaire des peptidiques.

Terminologie : Vollhardt p1204, Oligopeptides, polypeptide, protéine.

Frise : acide aminé, peptide, polypeptide, protéine + définitions IUPAC

Structure des peptides jouent sur leurs propriétés

I. De la liaison peptidique à la structure 3D

A. Liaison peptidique et structure primaire

Liaison peptidique : liaison amide entre deux acides aminés, couplage peptidique

Schéma formation

Convention : à gauche N terminal, à droite carbone terminal. Centre : liaison peptidique Stryer p35

Les liaisons peptidiques entre les différents résidus d'acides aminés d'une protéine déterminent sa structure primaire.

Structure primaire : séquence d'acides aminés de la chaîne polypeptidique, indépendamment de son arrangement spatial (mis à part la configuration absolue des carbones α)

Forme mésomère et conséquences : Vollhardt p1204

- Liaison localement plane : important caractère de double liaison qui empêche la rotation autour d'elle-même et contraint ainsi la conformation du squelette peptidique.
- Presque toujours trans (gène stérique), pour la proline on a environ idem de cis et trans => importance sur la structure Stryer p38

Couplage peptidique : caractère coplanaire de la liaison

Transition : La structure primaire ne permet pas d'expliquer les propriétés fonctionnelles des protéines. Les protéines dénaturées ne peuvent plus assurer leurs fonctions et ont des caractéristiques physico-chimiques semblables quelles que soient leurs structures primaires. Il faut regarder la structure 3D

B. Structure secondaire

Structure secondaire : arrangement spatial local des atomes du squelette d'un polypeptide sans tenir compte de la conformation de ses chaînes latérales Voet 106

Liaison H possible entre groupements qui se font face.

Angles dièdres : φ et ψ , respectivement autour de la liaison C α -N et autour de la liaison C α -C.

Schéma Voet p143

Diagramme de Ramachandran Stryer p41 : valeur de ψ en fonction de φ : 3 structures caractéristiques.

- Hélice- α : liaisons-H en intramoléculaire entre N-H et C=O, 4 résidus d'écart, schéma Vollhardt p1209, Voet p145, pas de 3,7aa

Le sens d'enroulement est droit pour pratiquement toutes les protéines, encombrement stérique

moindre entre chaîne latérale et chaîne principale, Stryer 41

- Feuillet β : schéma Vollhardt p1208, Voet p149, feuillet parallèle, antiparallèle, représenté par de larges flèches. Liaison H entre 2 ou plusieurs brins, CO et NH. Distance entre aa est de 3,5 Å

Autres structures :

- Coude β , boucle : Stryer p44

Possibilité qu'il n'y ait pas de structure secondaire : pelote statistique

Possibilité qu'il n'y ait pas de structure secondaire : pelote statistique

Transition : Explique le repliement local.

D. Structure tertiaire et quaternaire

- Tertiaire : Repliement de la molécule, Disposition 3D de la structure secondaire + disposition spatiale des chaînes latérales,

Interactions mises en jeu Voet p174: LH, interaction électrostatique, pont disulfure, vdW, hydrophobe Stryer p48, Ex insuline bovine Vollhardt p1206.

Ces repliements créent des cavités, qui peuvent par exemple servir de sites actifs pour les enzymes

Sites actifs doivent être sélectifs → le substrat doit avoir bonne géométrie et bons groupements fonctionnels pour pénétrer dans la cavité

- Quaternaire : Assemblage de plusieurs chaînes. Voet p180

Ces associations de sous-unités ont un intérêt particulier pour les enzymes. Cela permet notamment de mieux localiser les sites actifs, ou de mieux les réguler. exemple hémoglobine, Structure <http://pst.chez-alice.fr/image7/hbanim.gif> Voet chap 10

II. La synthèse peptidique

A. Position du problème

Vollhardt 1216 Clayden p.651

Difficultés : A partir de 2 aa on peut obtenir 4 produits Ex : Gly/Ala. Nécessité de groupes protecteurs orthogonaux.

B. Stratégie de synthèse

ex de la synthèse de l'aspartame Clayden p.654, ICo p365, Vollhardt p1217

Protection de l'amine par Cbz pour masquer la nucléophilie

Protection de l'acide carboxylique pour masquer l'électrophilie.

Conditions de protection et de déprotection

Bilan sur la stratégie de synthèse : schéma avec grandes étapes

C. Synthèse sur support solide

Synthèse de Merrifield PN 1984, Stryer p92, Vollhardt p1219

Sheppard : Clayden p.658 Ex de l'oxytocine ICo p.684

Conclusion

Ouverture sur les protéines, enzymes et utilisation en chimie organique.

Remarques :

Détermination de structure :

primaire : méthode de dégradation d'Edman (ou méthode séquentielle Vollhardt p1213)

secondaire : DRX (phase solide), RMN (liquide) mesure de distances entre atomes à l'aide de couplage dipolaire à travers l'espace.