

# Les acides aminés, peptides et protéines

## I Les acides aminés

### A. Généralités

#### 1) Importance biologique

Dans la matière vivante, on a identifié plus de 100 acides aminés différents. Certains sont très importants, car ils constituent les protéines, les molécules à tout faire du corps.

Vingt de ces acides aminés sont inscrits dans le code génétique, ils sont dits **protéinogènes** ; cela signifie qu'ils constitueront les chaînes polypeptidiques nouvellement synthétisée.

**Remarque** : d'autres acides aminés peuvent être intégrés dans une protéine, mais ils ne seront insérés que plus tard dans la chaîne de fabrication.

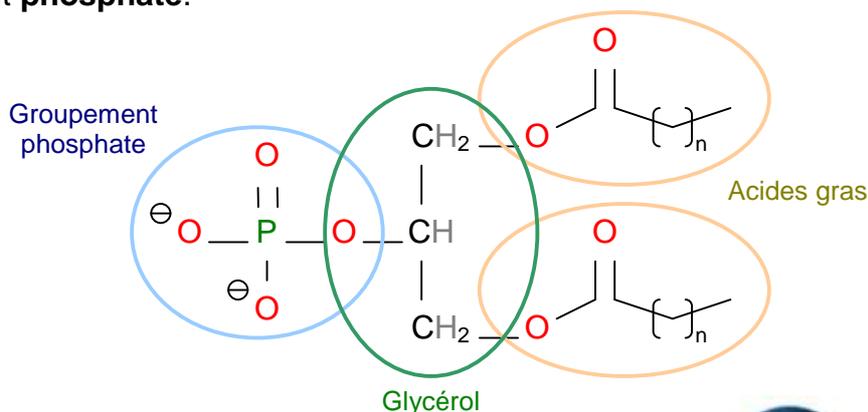
Tous les êtres vivants synthétisent des acides aminés, mais souvent ils ne sont pas capables de produire tous ceux dont ils ont besoin. Ils doivent donc absorber Miam de la viande ! ces acides aminés dans leur milieu.

Dans le cas des humains, les acides aminés qu'il ne peut pas fabriquer sont dits **essentiels**. Ce sont : la Valine, La Leucine, l'Isoleucine, la Méthionine, la Phénylalanine, le Tryptophane, la Thréonine et la Cystéine.

#### 2) Exemples de rôles biologiques

##### ► Constitution des phospholipides

Un phospholipide a une structure proche de celle des triglycérides ; c'est une molécule de **glycérol**, liée (par une fonction ester) à deux **acides gras** et un groupement **phosphate**.



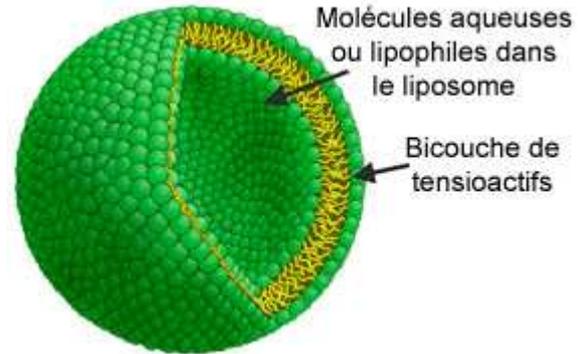
**Remarque** : dans les membranes cellulaires, les acides gras possèdent souvent 7 carbones et l'une des chaînes est insaturée.

On observe que le phospholipide est **amphiphile**, c'est-à-dire qu'il possède une partie hydrophile et une partie hydrophobe.



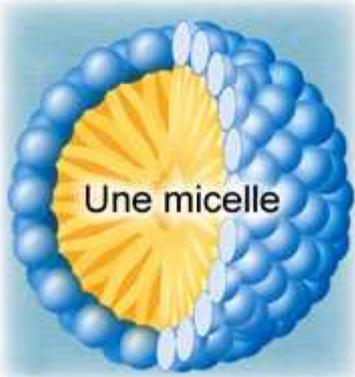
Ainsi au contact de l'eau, ces molécules forment une **monocouche** où seules les têtes hydrophiles sont en contact avec l'eau. En les mélangeant, on forme une **émulsion**.

Les phospholipides forment alors des **liposomes**, des sphères constituées d'une bicouche de phospholipides. Cette membrane est comparable à celles des cellules vivantes.



Il est possible d'insérer une molécule active dans ces liposomes, afin de l'insérer dans une cellule. Pour ne cibler spécifiquement qu'un type de cellule, on fixe des récepteurs spécifiques sur la bicouche.

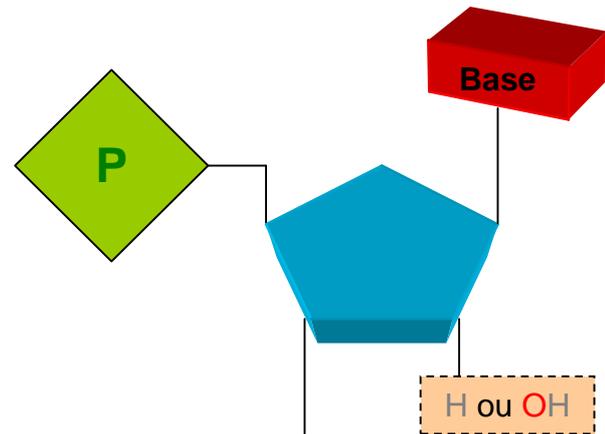
De manière plus générale, les molécules amphiphiles agissent aussi comme des **tensioactifs**. Ils forment alors de petites sphères simples enrobant une goutte lipidique, appelées micelles. Les substances lipidiques se retrouvent alors en suspension. C'est le principe du savon ...



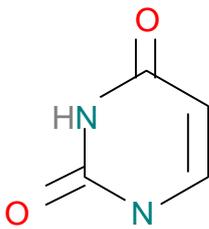
### ► Constitution des nucléotides

Les nucléotides sont les molécules porteuses de l'information génétique. Ils peuvent aussi jouer le rôle de messager dans la transduction (AMPC) ou intervenir dans le métabolisme (ATP énergie biologique).

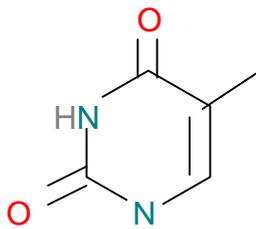
Un nucléotide est formé d'une molécule de **ribose** pour l'ARN ou de **désoxy-ribose** pour l'ADN, liée à une **base azotée** et un ou plusieurs groupements **phosphates**.



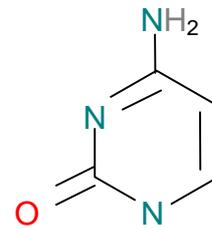
#### ➔ Bases pyrimidiques



Uracile

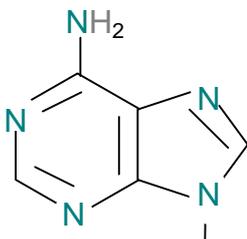


Thymine

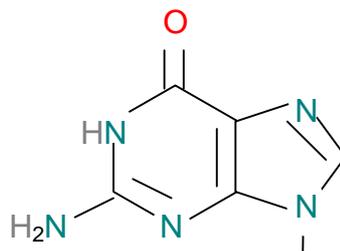


Cytosine

#### ➔ Bases puriques



Adénine

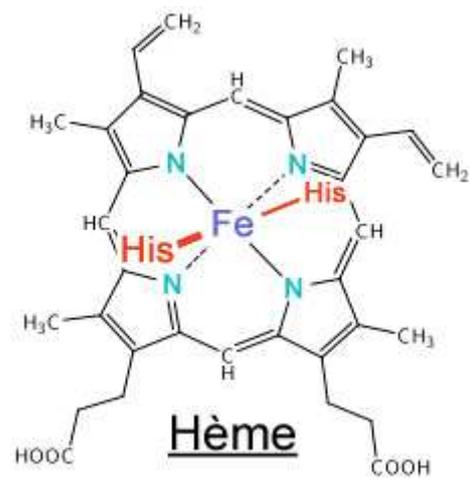


Guanine

► **Dans les hèmes**

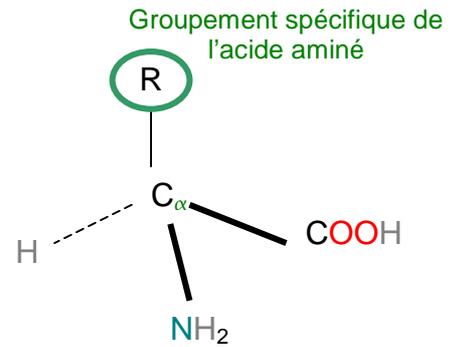
Un hème est une molécule permettant de complexer un atome de Fer. La structure entourant cet atome s'appelle **porphyrine** ; elle est formée de quatre pyrroles conjugués.

Dans l'hémoglobine, deux acides aminés (Histidine) viennent interagir avec l'atome central. Celui-ci est donc hexacoordiné.



**B. Propriétés physiques et chimiques**

Les acides aminés sont des molécules possédant à la fois un groupe carboxyle et un groupe amine. On n'étudiera que les  **$\alpha$ -aminoacides**, c'est-à-dire les acides aminés possédant ces deux groupements sur le même carbone.



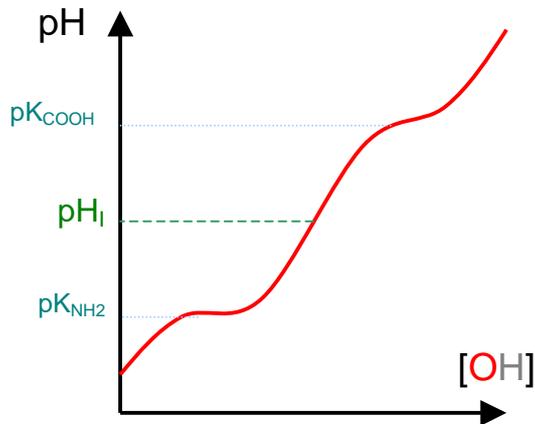
**1) Chaîne latérale**

Chacun de ces acides aminés est identifié par sa **chaîne latérale**, et possède un nom trivial.

| Chaîne hydrocarbonée ( C et H ) |                      |                               |                            |                  |
|---------------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------|
| Glycine ( Gly G )               | Alanine ( Ala A )    | Isoleucine ( Ile I )          | Leucine ( Leu L )          | Valine ( Val V ) |
|                                 |                      |                               |                            |                  |
| Chaîne hydroxylée ( -OH )       |                      | Chaîne carboxylique ( -COOH ) |                            |                  |
| Sérine ( Ser S )                | Thréonine ( Thr T )  | Acide aspartique ( Asp D )    | Acide glutamique ( Glu E ) |                  |
|                                 |                      |                               |                            |                  |
| Chaîne sulfurée ( S )           |                      | Chaîne amidée ( -CONH2 )      |                            |                  |
| Cystéine ( Cys C )              | Méthionine ( Met M ) | Asparagine ( Asn N )          | Glutamine ( Gln Q )        |                  |
|                                 |                      |                               |                            |                  |



Il est alors possible de titrer un acide aminé en milieu acide par NaOH. On mesure alors son **pH isoélectrique  $pH_I$** . Il est spécifique de chaque acide aminé, c'est donc aussi une méthode d'identification.

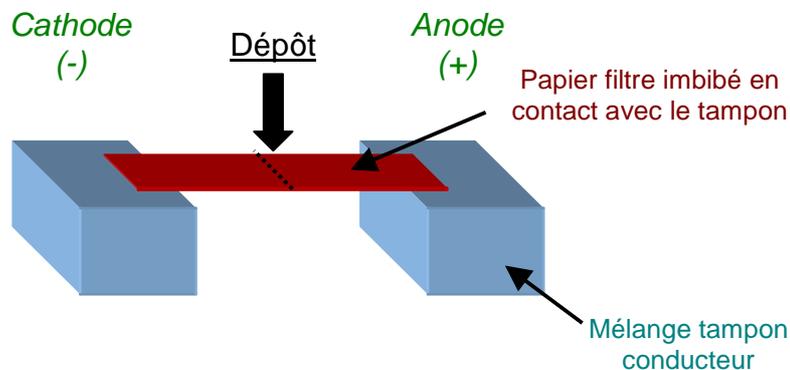


Pour un acide aminé à chaîne latérale neutre :  
 $pH_I = (pK_{COOH} + pK_{NH_2}) / 2$

Ainsi les acides aminés de chaîne latérale neutre ont un  $pH_I$  neutre, tandis que ceux à chaîne latérale acide ont un  $pH_I$  acide, de même pour les acides aminés basiques.

**Remarque** : le  $pK_A$  de la fonction carboxyle d'un acide aminé est inférieur à celui d'un acide carboxylique, à cause des effets électroattracteur du  $-NH_2$ . Même chose pour les amines.

Une technique permet de séparer les différents acides aminés en fonction de leur charge ; c'est **l'électrophorèse**. Les acides aminés sont soumis à un champ électrique où ils vont migrer.



Leur vitesse de migration dépend de :

- \_ la *charge de l'acide aminé* ; elle varie en fonction du pH. Les acides aminés cationiques migrent vers la cathode, et inversement pour les acides aminés anioniques.

- \_ l'*encombrement de l'acide aminé* ; pour une même charge, un acide aminé plus petit migrera plus vite.

## II\_ Les peptides

Un **peptide** est une molécule possédant *moins de 10 acides aminés*. Un **polypeptide** peut contenir *jusqu'à 100 acides aminés*. Avec *plus de 100 acides aminés*, on parle de **protéines**.

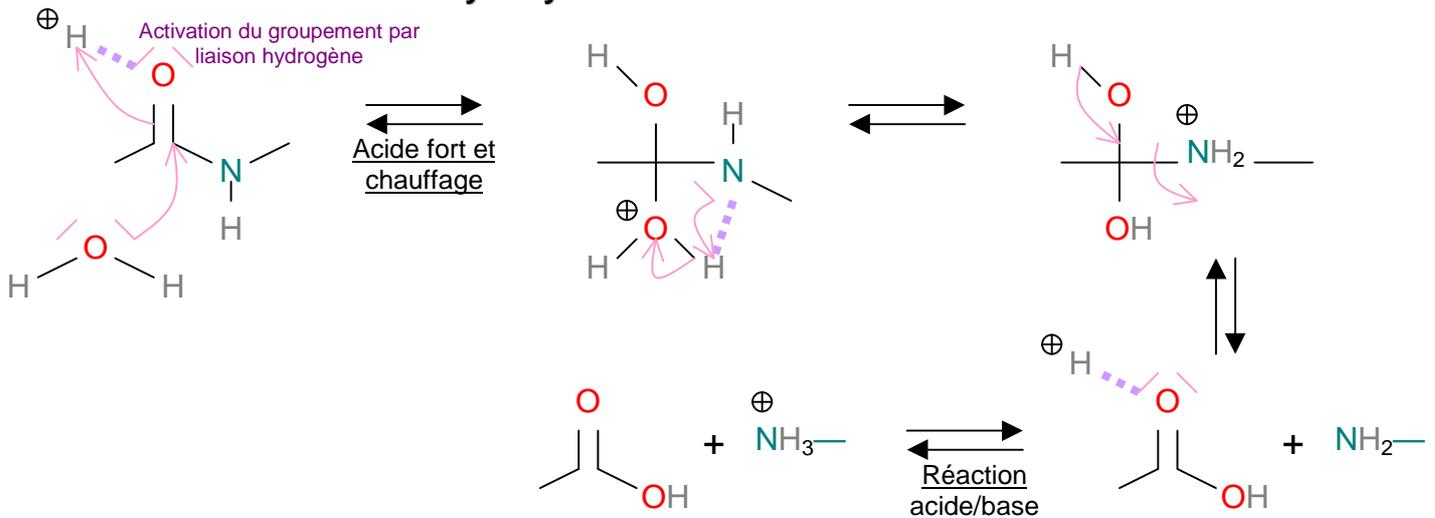
# A. La liaison peptidique

## 1) Particularités

La liaison peptidique est une **liaison amide**, formée par élimination d'une molécule d'eau entre un groupement  $\text{—NH}_2$  et  $\text{—COOH}$  de deux acides aminés.

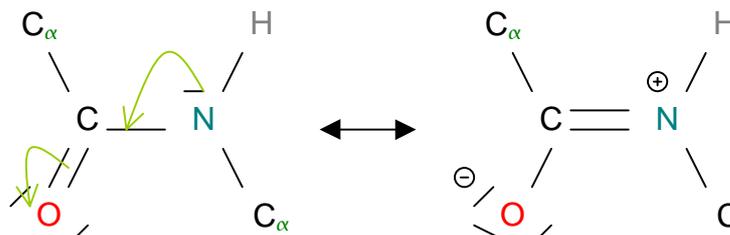


### ► Mécanisme de l'hydrolyse d'une fonction amide

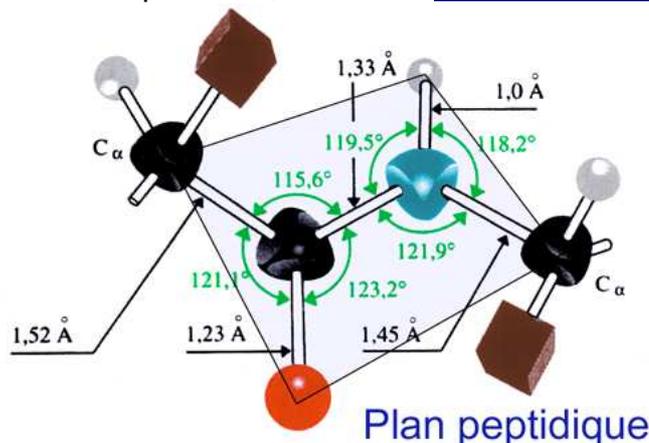


Afin d'orienter la séquence, on appelle l'acide aminé ayant son groupement  $\text{—NH}_2$  libre, l'acide aminé **N-terminal**. De la même manière, l'acide aminé avec son groupement  $\text{—COOH}$  libre est **C-terminal**. Par convention, on écrit toujours les acides aminés du N-ter au C-ter.

La liaison peptidique présente une forme de résonance.



Elle possède alors un caractère partiellement double : sa longueur est intermédiaire entre une simple et une double liaison (0,132 nm) et la configuration est figée, aucune rotation n'est possible ; on a ainsi 6 atomes dans le même plan.



## 2) Classification structurale des peptides

Les peptides peuvent appartenir à 4 classes différentes :



### ► **Structure linéaire**

C'est le cas le plus courant. Sa structure spatiale dépendra uniquement des chaînes latérales des acides aminés. Il est possible que deux résidus Cystéines forment un **pont disulfure** *intra-chaîne* ou *extra-chaîne*, lui imposant alors une conformation.

### ► **Structure ramifiée**

Les acides aminés peuvent parfois former des liaisons amides à partir de leur chaîne latérale. On parle de liaison **peptidoïde**. Elle peut être formée à partir d'un résidu possédant une fonction  $\text{—NH}_2$  (Arginine ou Lysine) ou  $\text{—COOH}$  (Aspartate ou Glutamate).

### ► **Structure cyclique**

Cette structure est observée lorsque les acides aminés N-ter et C-ter sont liés. Le peptide n'a alors plus d'extrémité.

### ► **Structure semi-cyclique**

Cette fois-ci, une seule des extrémités de la chaîne forme une liaison peptidoïde avec un des résidus de la chaîne. Ainsi l'acide aminé N-ter peut se lier à un résidu Asp ou Glu tandis qu'un résidu C-ter peut se lier à un résidu Asn et Lys.

## B. Structure primaire

### 1) Généralités

La structure primaire est la séquence des acides aminés de la protéine. Son activité biologique est fortement dépendante de cet enchaînement.

Ex : la **globine**, partie protéique de l'hémoglobine, permet normalement le transport de l'oxygène ; les malades souffrant de **drépanocytose** fabriquent la globine avec une anomalie, le *sixième acide aminé Glu est remplacé par Val*. Ce petit changement suffit à complètement bouleverser la structure du globule rouge, qui prend alors la forme d'une faucille. Ses fonctions de transporteurs d'oxygène s'en trouvent amoindries, elle devient fragile, et peut s'agglomérer en bouchant des capillaires.

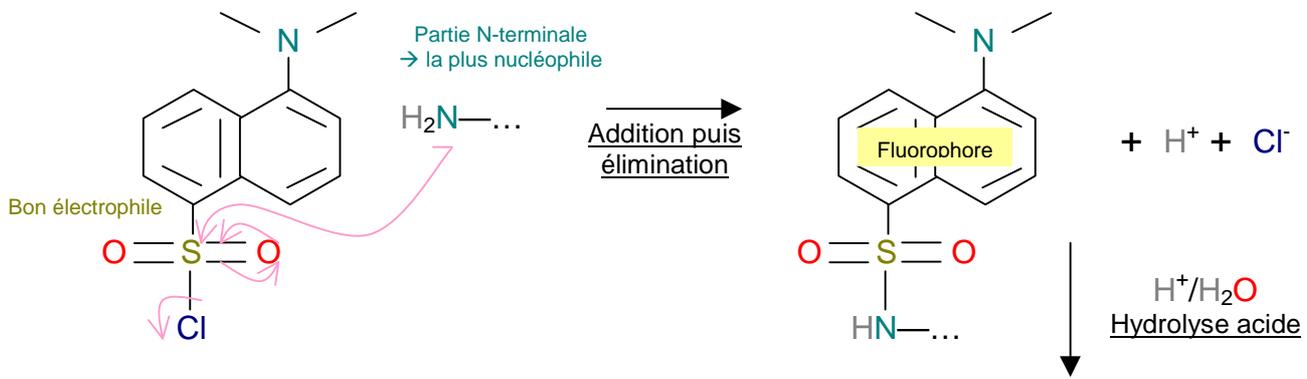
Lys-Val-Phe-Gly-Arg-Cys-Glu-Leu-Ala-Ala-10  
Ala-Met-Lys-Arg-His-Gly-Leu-Asp-Asn-Tyr-20  
Arg-Gly-Tyr-Ser-Leu-Gly-Asn-Trp-Val-Cys-30  
Ala-Ala-Lys-Phe-Glu-Ser-Asn-Phe-Asn-Ser-40  
Gln-Ala-Thr-Asn-Arg-Asn-Thr-Asp-Gly-Ser-50  
Thr-Asp-Tyr-Gly-Val-Leu-Gln-Ile-Asn-Ser-60  
Arg-Trp-Trp-Cys-Asn-Asp-Gly-Arg-Thr-Pro-70  
Gly-Ser-Arg-Asn-Leu-Cys-Asn-Ile-Pro-Cys-80  
Ser-Ala-Leu-Gln-Ser-Ser-Asp-Ile-Thr-Ala-90  
Thr-Ala-Asn-Cys-Ala-Lys-Lys-Ile-Val-Ser-100  
Asp-Gly-Asp-Gly-Met-Asn-Ala-Trp-Val-Ala-110  
Trp-Arg-Lys-His-Cys-Lys-Gly-Thr-Asp-Val-120  
Arg-Val-Trp-Ile-Lys-Gly-Cys-Arg-Leu 129

### Structure primaire du lysozyme

### 2) Détermination de la structure primaire

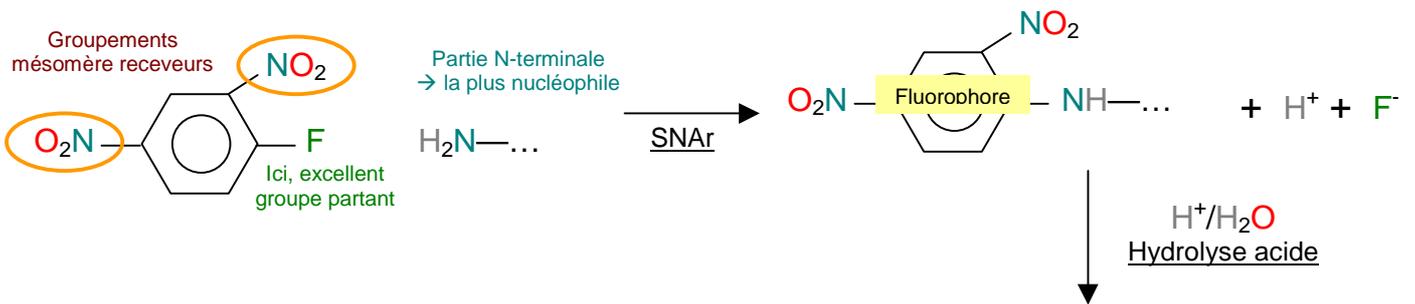
#### ► **Acide aminé N-terminal**

→ Chlorure de dansyle



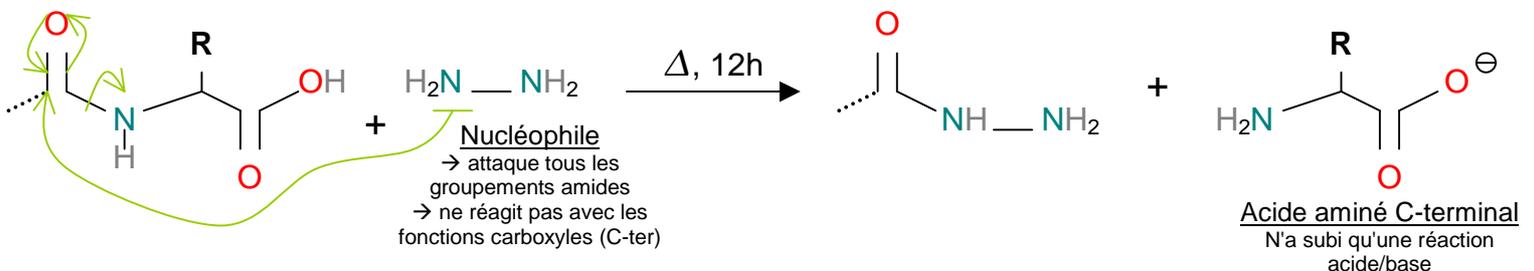
Hydrolyse des fonctions amides (**méthode destructive**). On sépare l'acide aminé N-terminal reconnaisable par fluorescence.

→ **Méthode de Sanger** : 2,4-DNFB (DiNitroFluoroBenzène)



Hydrolyse des fonctions amides (**méthode destructive**). On sépare l'acide aminé N-terminal reconnaisable par fluorescence.

► **Acide aminé C-terminal**  
→ Méthode à l'hydrazine

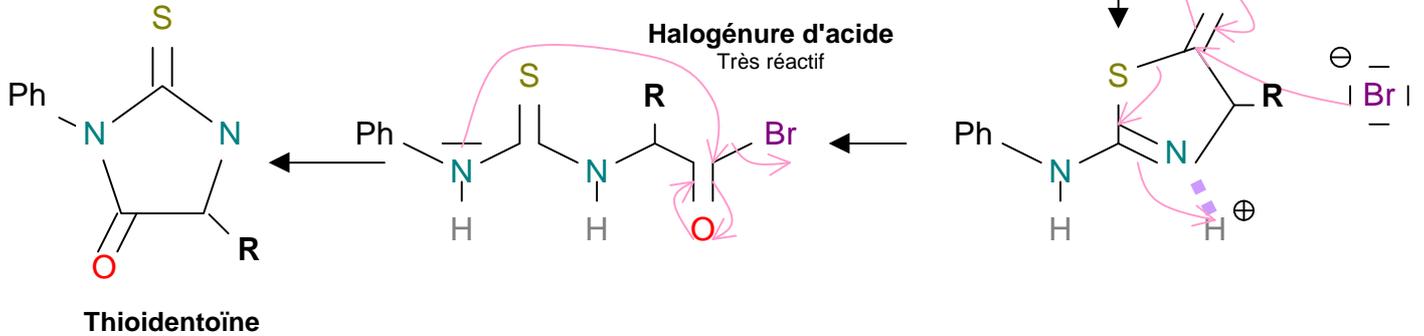
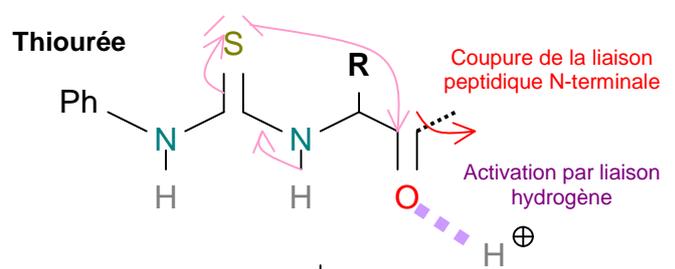
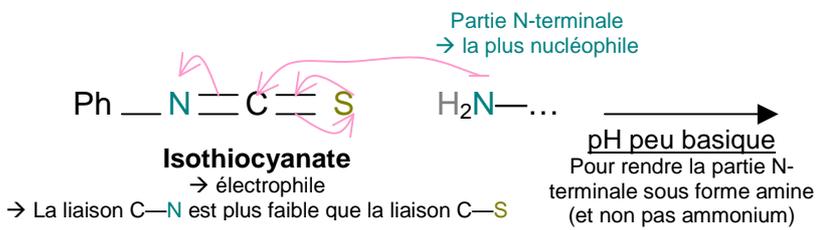


Les fonctions amides sont cassées (**méthode destructive**). L'acide aminé C-terminal est celui ne possédant pas d'hydrazine.

► **Méthode d'Edman**

C'est la méthode principalement utilisée pour séquencer les protéines. La séquence consiste à ajouter du thiocyanate de phényle à un pH faiblement basique, puis à ajouter un acide halohydrrique dilué.

Cette méthode est **non destructive**, on peut utiliser la même séquence pour identifier les acides aminés suivants. On peut cependant avoir certaines erreurs à causes de résidus aminés (Lys et Arg), qui réagiraient en premier avec le thiocyanate.



### C. Structure secondaire

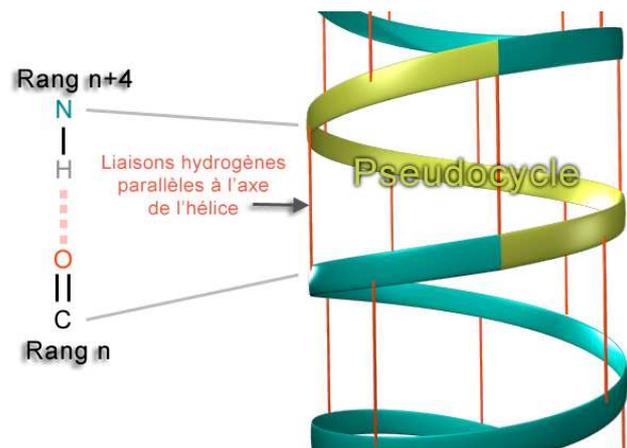
La **structure secondaire** est l'ensemble des sous-structures que peuvent former les acides aminés en interagissant entre eux. On détermine ces structures par diffraction des rayons X.

#### 1) Hélices $\alpha$

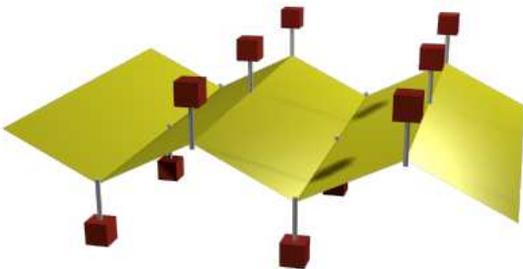
Ces structures sont dues à des liaisons hydrogènes entre les fonctions amides des acides aminés.

À cause de la configuration L des acides aminés naturels, son pas est à droite. Il y a 3,6 acides aminés par tour d'hélice. La **Proline** ne permet pas la formation d'hélice  $\alpha$ .

C'est une sous-structure très courante, notamment dans les protéines globuleuses (ex : hémoglobine).



#### 2) Feuilletts $\beta$



Entre deux chaînes parallèles ou antiparallèles peuvent se former des feuilletts  $\beta$ . Ils sont encore dus à des liaisons hydrogènes entre les fonctions amides.

Ce feuillet forme alors un plan brisé, avec les chaînes latérales perpendiculaires à ce plan, au dessus et en dessous à cause des répulsions stériques entre résidus.

Cette forme est moins courante que les hélices. Elle constitue la majeure partie des protéines fibreuses (ex : kératine).

#### 3) Coudes $\beta$

Les coudes sont formés de 4 acides aminés successifs hydrophiles, formant un pli à 180°, stabilisé par une liaison hydrogène. Pour former une torsion suffisante, le deuxième acide aminé est toujours une **Proline**.

Cette sous-structure est généralement minoritaire dans les protéines.

## D. Structure tertiaire

L'organisation spatiale de la protéine, notamment de ses structures secondaires, constitue sa **structure tertiaire**. On la détermine par diffraction des rayons X.

Différents types d'interaction influencent la structure de la protéine :

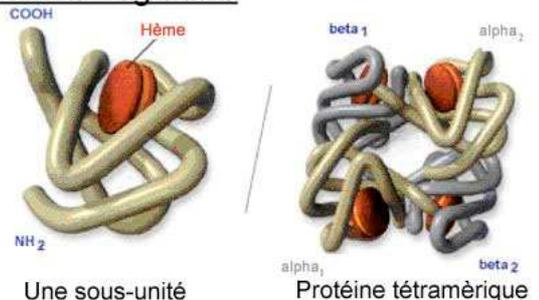
- ➔ Les **liaisons ioniques** entre résidus, cette interaction est affaiblie par les molécules d'eau, ce n'est pas la plus importante
- ➔ Les **liaisons hydrogènes**, peu énergétiques, elles sont en très grand nombre et jouent donc un rôle très important
- ➔ Les **interactions hydrophobes**, qui tendent à mettre les acides aminés hydrophobes au cœur de la protéine, et les acides aminés hydrophiles en périphérie, cette interaction est très importante
- ➔ Les **liaisons de Van der Waals**, qui définissent les distances entre atomes, elle joue surtout un rôle à petite échelle
- ➔ Les **liaisons covalentes**, notamment les ponts disulfures entre Cystéines
- ➔ Parfois des **complexes métalliques** (hèmes, porphyrines ...)

## E. Structure quaternaire

De nombreuses protéines sont constituées de **sous-unités identiques**, associées par des liaisons faibles. C'est la **structure quaternaire**.

Ex : l'hémoglobine est formée de 4 sous-unités. Pour transporter l'oxygène, une molécule d'O<sub>2</sub> se complexent au Fer en remplaçant une molécule d'eau. Le monoxyde de carbone peut aussi complexer le Fer et de manière plus forte. C'est pourquoi il est toxique.

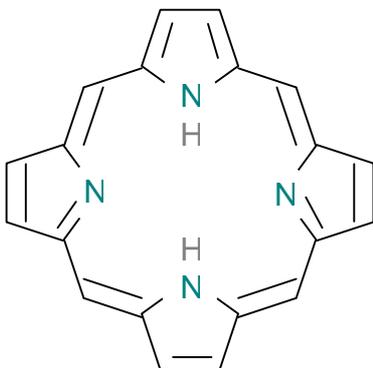
Ex : Hémoglobine



## F. Les porphyrines

### 1) Porphyrines importantes

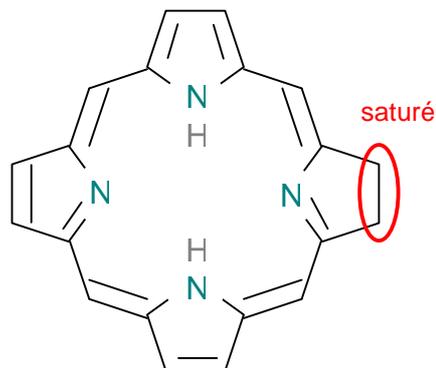
Les porphyrines sont des molécules biologiques importantes. Elle est présente dans presque tous les êtres vivants. Elles partagent beaucoup d'électrons  $\pi$ , elles sont **aromatiques**. Elles absorbent donc fortement dans l'UV.



#### Porphine

C'est la plus simple. Elle est totalement aromatique. C'est elle qui constitue les hèmes.

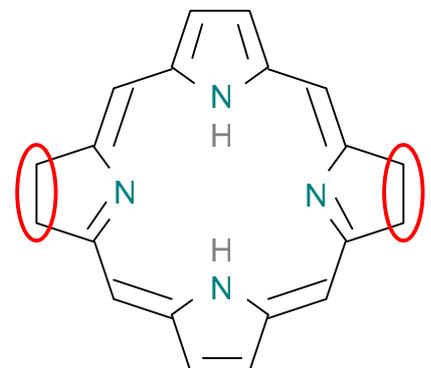
Rouge (ex : sang)



#### Chlorophyllide

C'est la molécule constituant les chlorophylles (avec un noyau de Magnésium).

Verte (ex : végétaux)



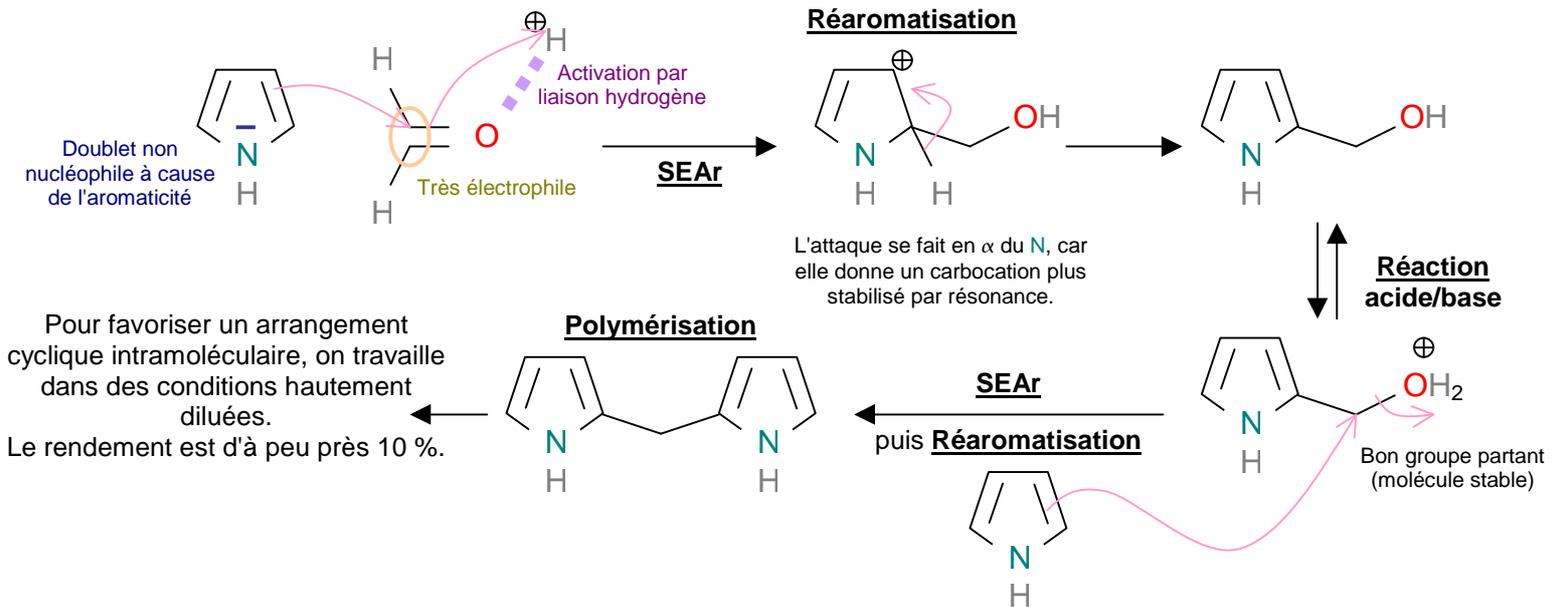
#### Bactérochlorophyllide

Elle sert aussi à la photosynthèse, mais chez les cyanobactéries.

Marron (ex : ... Euh vaut mieux pas)

### 2) Synthèse chimique

On synthétise la porphyrine à partir de pyrroles, dans du formol, en milieu acide.



## G. Dénaturation

Les structures primaires, secondaires, tertiaires et quaternaires sont très sensibles aux conditions physico-chimiques du milieu. On appelle **dénaturation** un changement important de la conformation d'une protéine.

Les principaux traitements qui dénaturent la protéine sont la température (optimale à 40°C mais décroît très vite lorsqu'on s'en éloigne), l'irradiation (notamment les UV) et les traitements mécaniques.

Les protéines sont aussi sensibles aux réactions chimiques notamment au pH (acides et bases), aux métaux, à des solutions concentrées en sel et aux solvants organiques.

Cette dénaturation entraîne des changements importants des propriétés de la protéine. Sa solubilité peut être modifiée à cause d'un déplacement des acides aminés hydrophiles et hydrophobes, avec aussi une modification du pouvoir de rétention d'eau.

Elle peut perdre son activité biologique, et elle est plus facilement dégradée chimiquement et biologiquement. Enfin elle peut perdre ses propriétés de cristallisation.

## III Bases structurales de la catalyse enzymatique

### A. Généralités

Une **enzyme** est une protéine qui catalyse une réaction chimique. Elle est spécifique d'un substrat et d'une réaction. Leur fonctionnement est optimal à 37°C et à pH neutre ; une petite modification de ces conditions entraîne une diminution importante de leur activité.

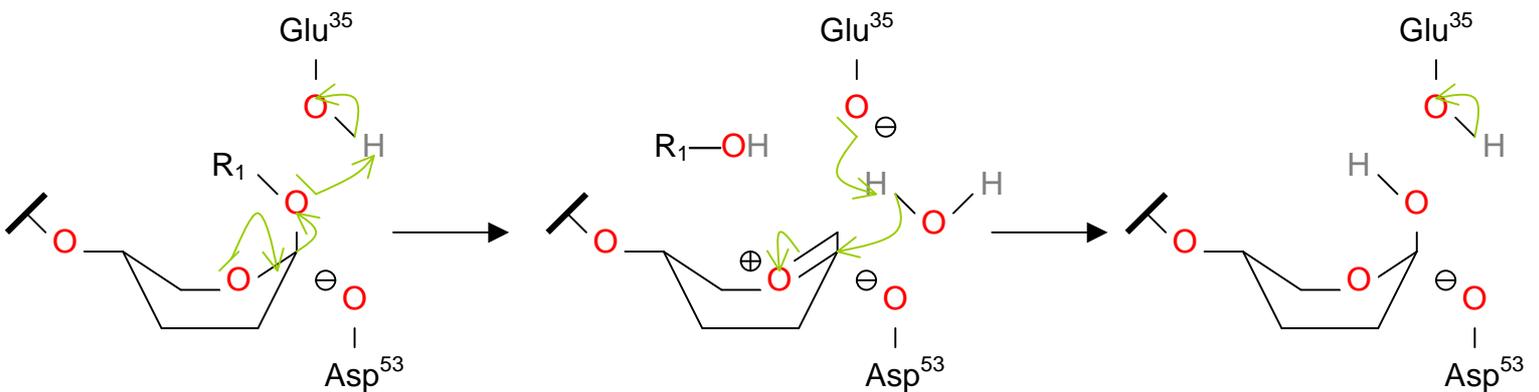
Les réactions catalysées par les enzymes sont cinétiquement trop lentes sans les enzymes ; certaines permettent d'augmenter considérablement leur vitesse.

Il existe une forte relation entre la structure de l'enzyme et sa fonction. Elle possède un **site actif** qui va fixer le substrat par des liaisons faibles (liaison hydrogène, interaction dipôle-dipôle, distances de Van der Waals, interaction hydrophobe, empilement  $\pi$ - $\pi$  ...).

## B. Effet de positionnement et de proximité ; exemples

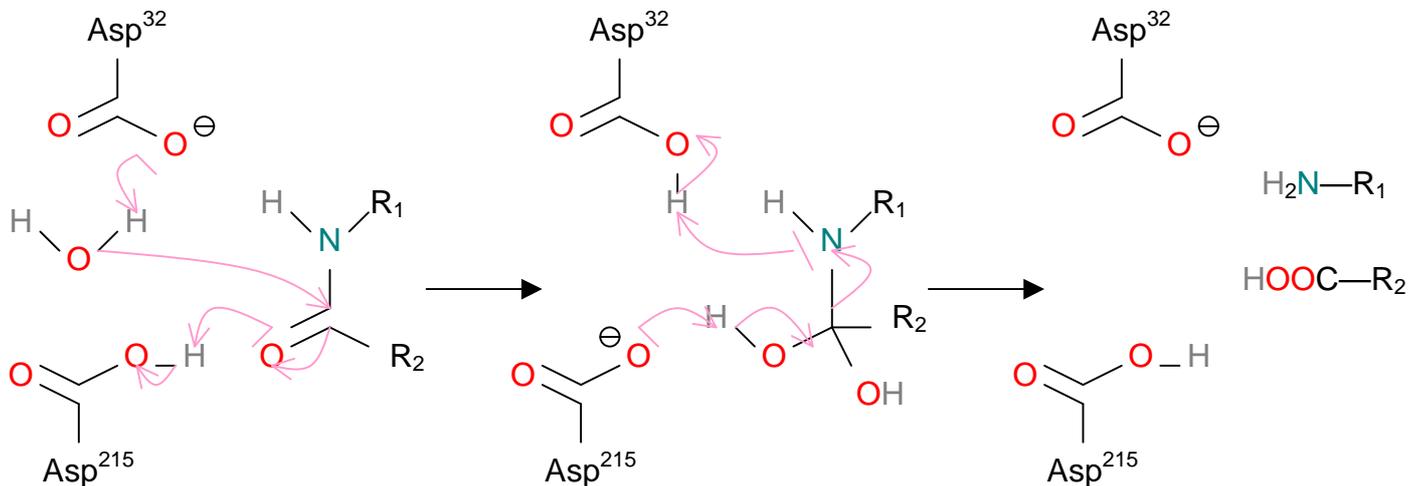
La protéine possède plusieurs groupements positionnés de manière optimale afin de réagir avec le substrat. Le substrat est alors "dirigé" vers le site actif.

### ► Hydrolase (coupe une liaison avec une molécule d'eau)



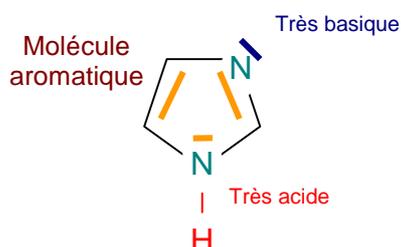
Le groupement Aspartique permet de positionner correctement le sucre.

### ► Protéase (coupe une liaison peptidique)

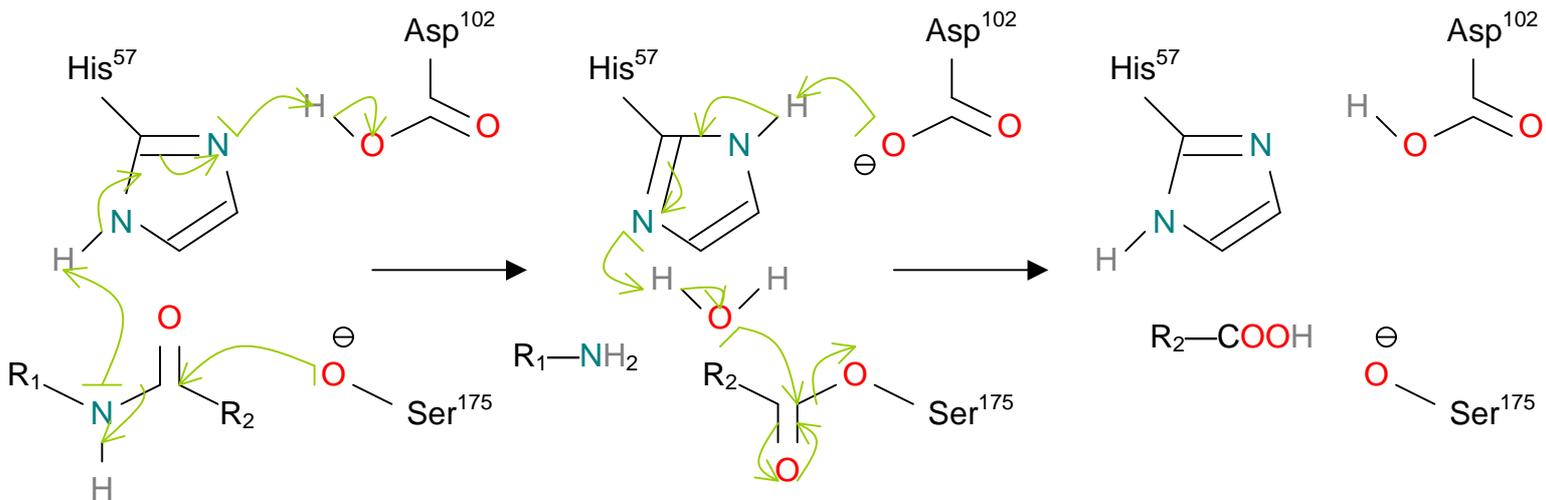


### ► Chymotrypsine (protéase qui ne coupe qu'après un acide aminé aromatique)

→ Réactivité de l'imidazole :



→ Mécanisme



## C. Stéréospécificité ; cas de l'alcool déshydrogénase

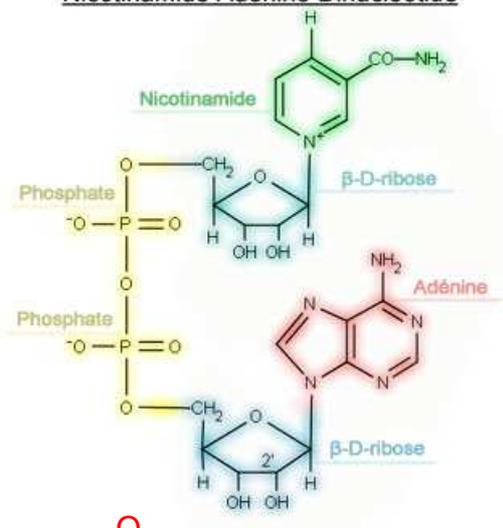
### 1) Généralités et cas du NAD

Les enzymes sont toujours constituées d'une partie protéique appelée **apoenzyme**, et d'une partie non protéique appelée **cofacteur**.

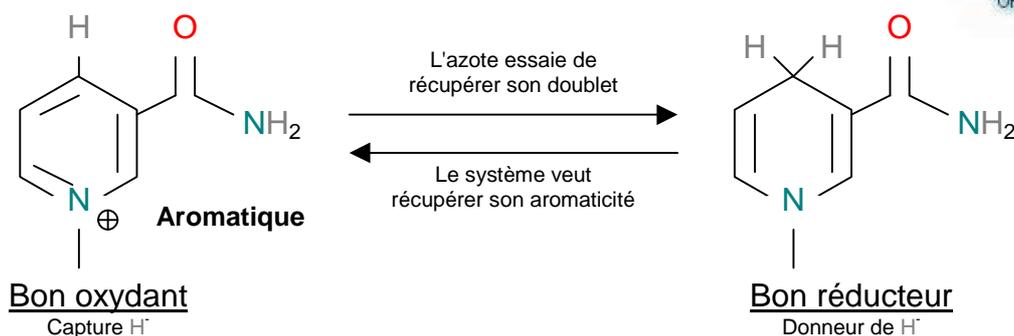
Ce cofacteur est généralement beaucoup plus petit que l'apoenzyme. Il est indispensable au fonctionnement de celle-ci.

C'est généralement un cation métallique ( $Mg^{2+}$  stabilisateur d'ATP) ou un composé ayant des précurseurs vitaminiques ou nucléotidiques, notamment l'**ATP** (énergie biologique) et le couple **NAD<sup>+</sup>/NADH** (oxydant/réducteur biologique).

Nicotinamide Adénine Dinucléotide

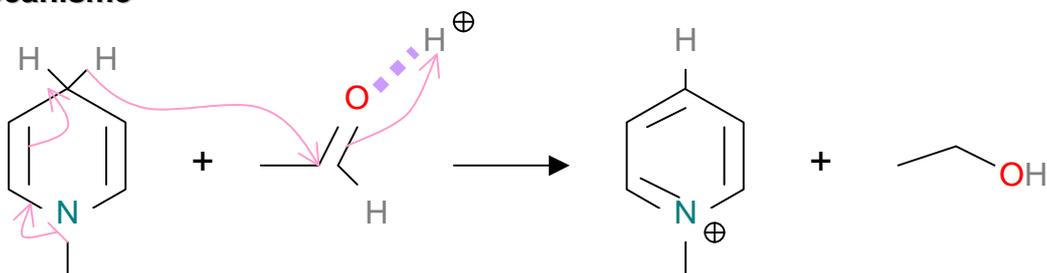


### ► Équilibre d'oxydoréduction

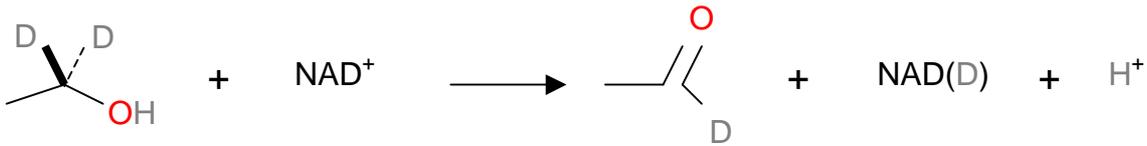


### 2) Expériences avec l'alcool déshydrogénase

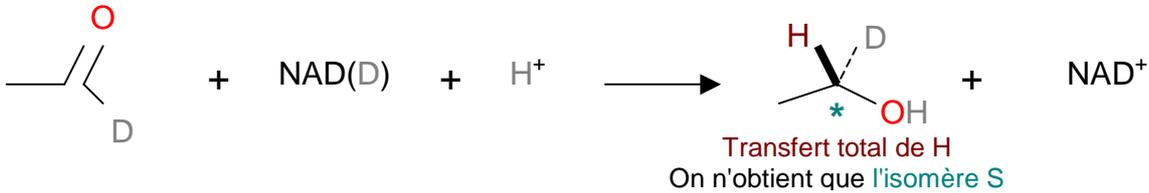
#### ► Mécanisme



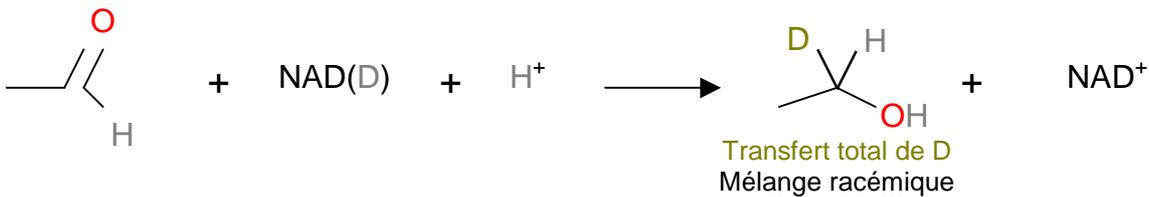
→ Oxydation du 1,1-didéutéroéthanol par le NAD<sup>+</sup> :



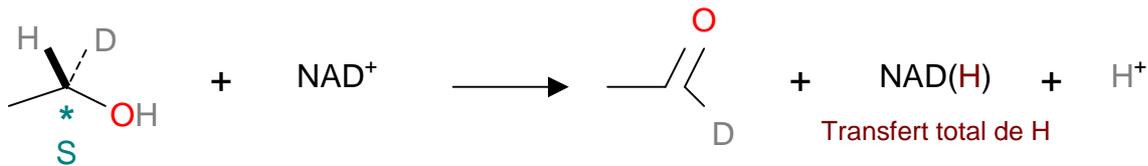
→ Réduction de la cétone deutérée par le NAD(D) :



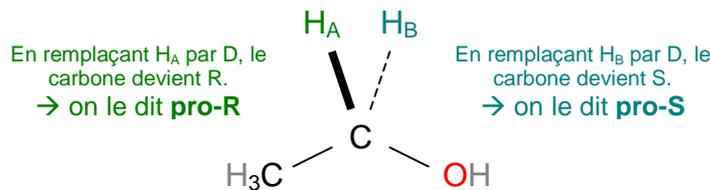
→ Réduction de la cétone par le NAD(D) :



→ Réduction 1-déutéroéthanol par le NAD<sup>+</sup> :



L'enzyme est capable de distinguer deux groupements identiques sur un même carbone. On dit alors que ce carbone est **pro-chiral**.



## D. Classification des enzymes

On classe les enzymes en fonction du type de réaction qu'elles catalysent. Elles ont donc chacune un **numéro d'ordre**, un **nom systématique** et un **nom commun** pour certaines.

Leur numéro se décline comme suit :



X<sub>1</sub> est le type de réaction, et définit sa **classe**

X<sub>2</sub> est le groupement donneur, celui du substrat sur lequel l'enzyme agit

X<sub>3</sub> est le groupement accepteur, la molécule qui recevra les protons/électrons

X<sub>4</sub> est la nature du substrat

Ex : la lactate-NAD-oxdoréductase ( ou lactate déshydrogénase ) : 1.1.1.27

→ elle effectue une **oxydoréduction** sur une **fonction alcool** de l'**acide lactique** et c'est le **NAD** qui sera l'accepteur de H

▶ **Les classes :**

1. **Oxydoréductases** : Transfert de H ( $H^+ + e^-$ ) entre le donneur et le receveur (oxydation, réduction, respiration, fermentation ...)
2. **Transférases** : Transfert d'un groupement entre le donneur et le receveur
3. **Hydrolases** : Rupture d'une liaison avec  $H_2O$  (digestion, dégradation ...)
4. **Lyases** : Formation ou rupture de liaisons entre deux atomes autres que l'hydrogène
5. **Isomérases** : Modifications internes de la molécule (changement d'isomère)
6. **Ligases** ( ou synthétases ) : Condensation de deux molécules (ATPase)