

Synthèse peptidique en phase liquide

Les acides α -aminés sont des molécules possédant différentes fonctions organiques et que l'on peut représenter par $\text{H}_2\text{N}-\text{A}-\text{COOH}$ (noté A). Dans une chaîne peptidique, ils sont reliés entre eux par la liaison peptidique ($-\text{CONH}-$) s'établissant entre un groupe amine et un groupe carboxyle selon le schéma :



Si l'on ne prend pas de précautions particulières, à partir de deux acides α -aminés A_1 et A_2 , on peut obtenir plusieurs dipeptides : A_1-A_2 (comme dans l'équation fournie) ; A_2-A_1 , ou encore A_1-A_1 ; A_2-A_2 .

Avant de synthétiser un peptide, les problèmes à résoudre sont donc les suivants :

- disposer d'une stratégie d'activation de la fonction $-\text{COOH}$ de l'acide aminé que l'on veut engager dans la chaîne peptidique ;
- disposer de groupes protecteurs des fonctions $-\text{NH}_2$ et $-\text{COOH}$ que l'on ne veut pas engager dans la liaison peptidique et savoir les déprotéger spécifiquement entre chaque étape de couplage.

Cette synthèse est longue et fastidieuse (au maximum, deux acides α -aminés ajoutés par jour), mais elle permet de travailler sur des quantités très importantes et garantissent un produit final très pur.

Coups de pouce

2. a. Envisager toutes les combinaisons possibles entre groupe carboxyle et groupe amine des deux acides α -aminés.
- b. Une réaction chimiosélective conduit à la formation d'une seule molécule bien définie.
- c. Dessiner le plus simple !
3. Repérer les groupes caractéristiques qui réagissent pour les deux acides α -aminés lors de la formation du dipeptide. Lire attentivement les informations du texte et considérer les deux acides α -aminés séparément.
4. Ne pas oublier l'étape de déprotection finale des fonctions protégées.

On s'intéresse à la synthèse du dipeptide nommé isoleucylalanine et noté Ileu-Ala.

1. a. Quels sont les groupes d'atomes caractéristiques portés par les molécules d'alanine et d'isoleucine ?

b. Comment qualifie-t-on de telles molécules ?

2. a. Combien de dipeptides formerait-on à partir de l'alanine et de l'isoleucine sans prendre de précaution ?

b. Sans précaution, la synthèse du dipeptide en phase liquide est-elle chimiosélective ?

c. Dessiner un des ces dipeptides autre que l'isoleucylalanine.

3. Parmi les étapes suivantes, quelles sont celles qui sont nécessaires pour réaliser la synthèse du dipeptide ?

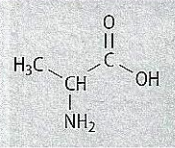
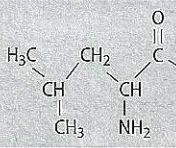
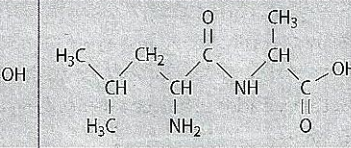
a. Protéger le groupe $-\text{COOH}$ de l'isoleucine et activer son groupe NH_2 .

b. Protéger le groupe $-\text{COOH}$ de l'alanine. c. Activer le groupe $-\text{COOH}$ de l'isoleucine.

d. Protéger le groupe $-\text{NH}_2$ de l'alanine. e. Protéger le groupe $-\text{NH}_2$ de l'isoleucine.

4. Décrire alors l'ensemble chronologique des étapes de la synthèse de l'isoleucylalanine.

5. En quoi la synthèse ainsi réalisée a-t-elle un caractère chimiosélectif ?

Alanine	Isoleucine	Isoleucylalanine
		
$\text{H}_2\text{N}-\text{Ala}-\text{COOH}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{Ileu}-\text{COOH}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{Ileu}-\text{CONH}-\text{Ala}-\text{COOH}$