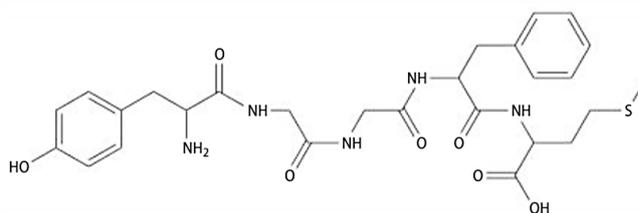


# MISE EN PLACE D'UNE STRATÉGIE POUR LA SYNTHÈSE D'UN POLYPEPTIDE

La Met-enképhaline, appelée aussi Tyr-Gly-Gly-Phe-Met, est un petit polypeptide constitué de cinq acides alpha-aminés. Elle fut une des premières endorphines identifiées dans les années 70 et permet de diminuer substantiellement la douleur du fait de son pouvoir analgésique supérieur à celui de la morphine.



Sa synthèse suppose l'enchaînement un par un d'acides aminés.

Elle est relativement complexe car les acides aminés sont des molécules polyfonctionnelles qui peuvent réagir avec leurs groupes carboxyle ou amine et conduire à la formation de produits non désirés.

L'objectif de cette activité est de mettre en place une stratégie de synthèse pour que la réaction entre acides aminés ne mène qu'au seul produit désiré ...

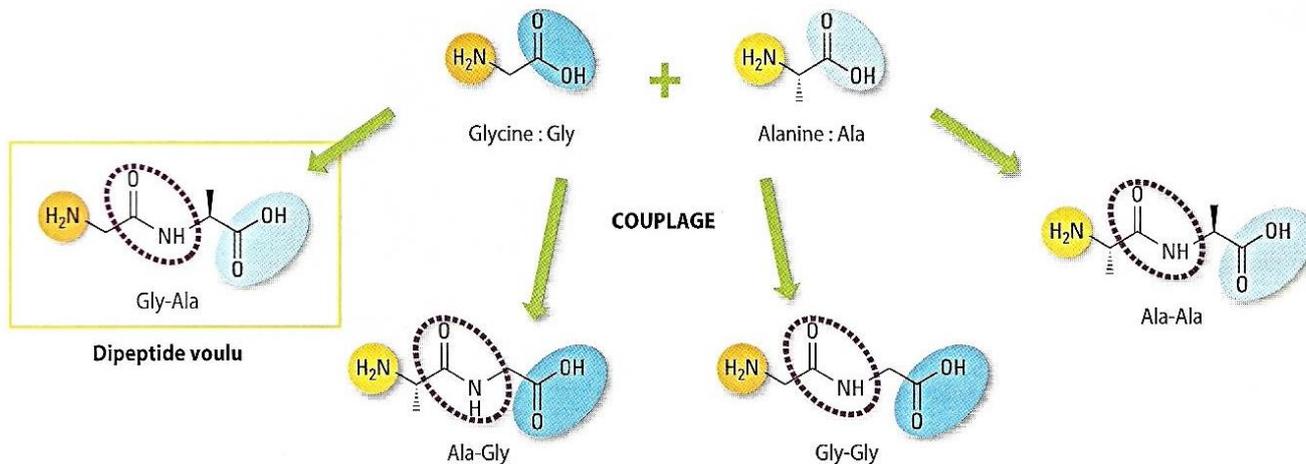
## 1) Deux acide aminés, quatre possibilités :

Découvrons les difficultés que présente la synthèse d'une molécule à partir de deux acides aminés :

### Synthèse du dipeptide Gly-Ala

La réaction entre le groupe carboxyle d'un acide aminé et le groupe amine d'un autre, ou réaction de couplage, conduit à la formation d'une molécule d'eau et d'un peptide présentant un groupe amide. Par exemple, le couplage de la glycine (Gly) et de l'alanine (Ala) forme le peptide Gly-Ala.

Mais, lorsque les acides aminés Gly et Ala sont mis en présence, le groupe carboxyle de la glycine peut aussi réagir avec le groupe amine d'une autre molécule de glycine. Trois autres peptides se forment alors dans les mêmes proportions.



Q1. Pourquoi les acides aminés sont-elles des molécules polyfonctionnelles ?

Q2. À quel groupe caractéristique correspond la liaison peptidique ?

Q3. Identifier dans les acides aminés Glycine et Alanine les sites qui doivent réagir pour conduire au peptide Gly-Ala. Représenter par une flèche courbe le mouvement du doublet d'électrons permettant d'expliquer la formation de la liaison peptidique et préciser s'il s'agit d'une réaction d'addition, d'élimination ou de substitution.

Q4. Pourquoi les transformations chimiques entre acides aminés ne conduisent-elles pas toujours au produit attendu ?

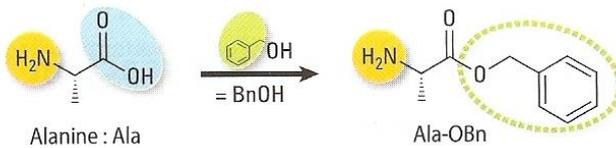
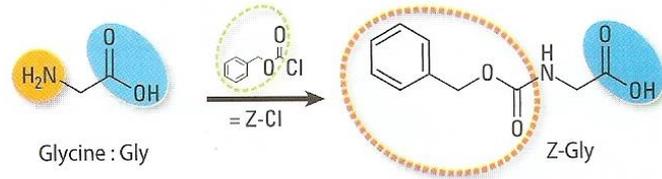
## 2) Stratégie de synthèse :

De manière à forcer les deux acides aminés à réagir sur le processus désiré, la stratégie consiste à protéger les sites que l'on ne souhaite pas voir réagir :

### Les étapes de la synthèse du dipeptide Gly-Ala

#### Étape 1 : Protection d'un groupe amine

Pour éviter que le groupe amine de Gly ne réagisse lors de la mise en présence des deux acides aminés, une transformation chimique préliminaire est effectuée. Le groupe amine de Gly est temporairement « masqué » par l'action d'un réactif qui le transforme.



#### Étape 2 : Protection d'un groupe carboxyle

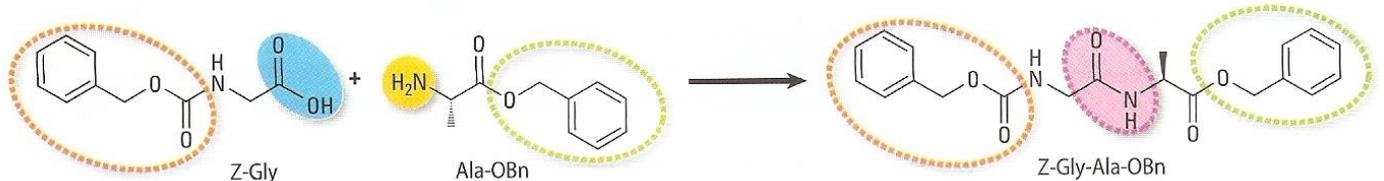
Le groupe carboxyle de Ala est transformé en un autre groupe, ici un groupe ester.

#### Étape 3 : Transformation chimique principale

La mise en contact des deux acides aminés « protégés » est effectuée.

La seule réaction possible a lieu entre le groupe carboxyle de la glycine et le groupe amine de l'alanine.

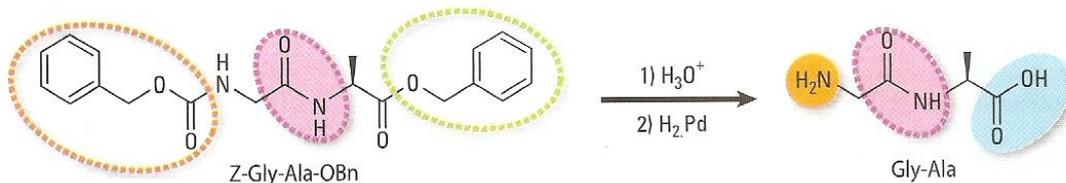
Un unique produit est obtenu par couplage des acides aminés.



#### Étape 4 : Déprotection

Deux transformations supplémentaires conduisent au peptide souhaité en préservant la liaison formée à l'étape 3.

**Conclusion :** le rendement global de cette synthèse multi-étapes est de 80 % environ.



**Q5.** Quelle est l'étape au cours de laquelle se forme la liaison peptidique ?

**Q6.** Expliquer le rôle de l'étape 4.

**Q7.** Quels sont les principaux intérêts et inconvénients des synthèses mettant en œuvre des étapes de protection et de déprotection.