

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE D'ALGER 1
FACULTE DE MEDECINE D'ALGER

LES ACIDES AMINES – PEPTIDES – PROTINES

STRUCTURE – PROPRIÉTÉS -METABOLISME

1^{ère} année médecine /2022-2023

Dr .Z. OUABBOU

Maitre assistante en biochimie

CHU .Beni Messous

ou-Zakia @hotmail.fr

CHAPITRE I : Les acides aminés

I-1- Définition

I-2- Importance biologique

I-3-Nomenclature des acides aminés

I-4-Classification des acides aminés naturels

I-4-1- Classification selon le radical R

I-4-2-Classification selon la polarité de la chaîne latérale R à pH neutre

I-5-Les acides aminés essentiels

I-6-Les acides non α - aminés

I-7-Propriétés physico chimiques des acides aminés

I-8-Méthodes d'étude des Acides aminés

I- Les Acides Aminés

- ❑ Les Acides aminés sont les constituants fondamentaux des protéines.
- ❑ Plus de 300 acides aminés ont été inventoriés . On distingue :
 - ❑ Les **20 Aa naturel ou standard** : qui sont incorporés dans les protéines naturelles lors de la traduction.
 - ❑ Les autres Aa, Les acides non α -aminés : Ils ne sont pas constitutifs des protéines mais peuvent intervenir dans le métabolisme, ou comme neurotransmetteurs
- ❑ Les Aa sont Synthétisés par les animaux, les micro-organismes et les végétaux.
- ❑ Source :
 - **Exogène** : apport alimentaire
 - **Endogène** : catabolisme des Protéines

I-1-Définition

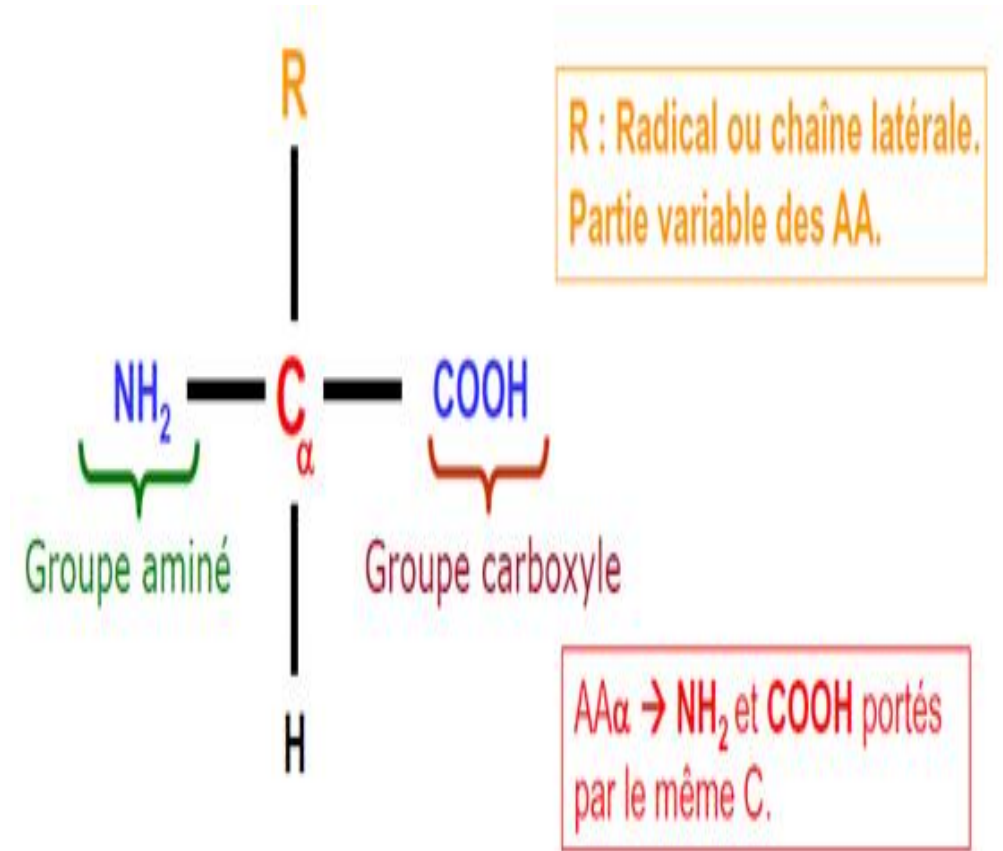
-Les acides aminés ou aminoacides sont des molécules chimiques, qui possèdent deux fonctions:

- Une fonction acide carboxylique **COOH**
- Une fonction amine primaire **NH₂**

-Ces deux fonctions sont portés par un même atome de **carbone (noté α)**

-Les AA diffèrent par la nature de **la chaîne latérale R**.

Remarque : Une exception la proline dont la fonction amine est incluse dans un cycle .



I-2- Importance biologique

Le rôle des acides aminés est multiple:

- Structurale** : monomères des protéines.
- Energétique** : substrats énergétiques.
- Métabolique** : précurseurs de molécules d'intérêt biologique ou intermédiaires métaboliques -Histidine et histamine- .
- **Fonctionnel** :Certain ont des propriétés biologiques importantes –glutamine et transmission de l' influx nerveux .

I-3- Nomenclature des acides aminés : Codage des AA.

Pour nommer les acides aminés, on peut utiliser un code à 3 lettres ou un code à une lettre.

Nom	Code à 3 lettres	Code à 1 lettre	Nom	Code à 3 lettres	Code à 1 lettre
Alanine	Ala	A	Leucine	Leu	L
Arginine	Arg	R	Lysine	Lys	K
Asparagine	Asn	N	Méthionine	Met	M
Acide aspartique	Asp	D	Phénylalanine	Phe	F
Acide glutamique	Glu	E	Proline	Pro	P
Cystéine	Cys	C	Sérine	Ser	S
Glutamine	Gln	Q	Thréonine	Thr	T
Glycine	Gly	G	Tryptophane	Trp	W
Histidine	His	H	Tyrosine	Tyr	Y
Isoleucine	Ile	I	Valine	Val	V
			Sélenocystéine	Sec	U

I-4-Classification des acides aminés naturels

I-4-1- Classification selon le radical R

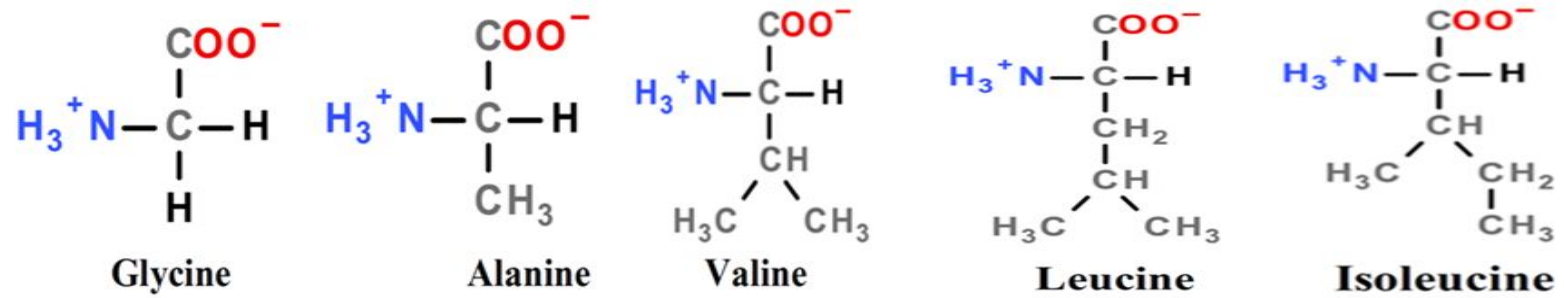
1. Neutre: un groupe amine, un groupe carboxyle et une chaîne latérale qui est :

Aliphatique, hydroxylée, souffrée, à noyau aromatique, cyclique

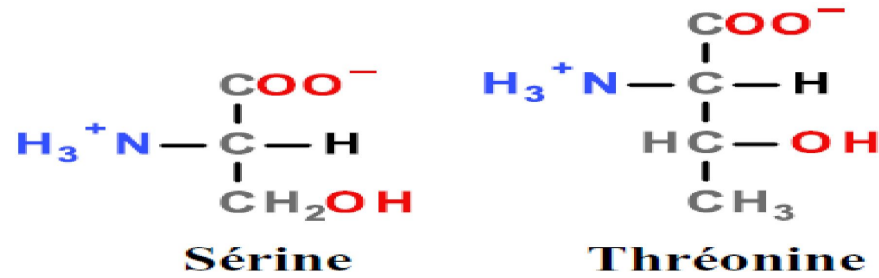
2. Acide: un groupe aminé, un groupe carboxylé et une chaîne latérale carboxylée .

3. Basique: un groupe aminé, un groupe carboxylé et chaîne latérale basique

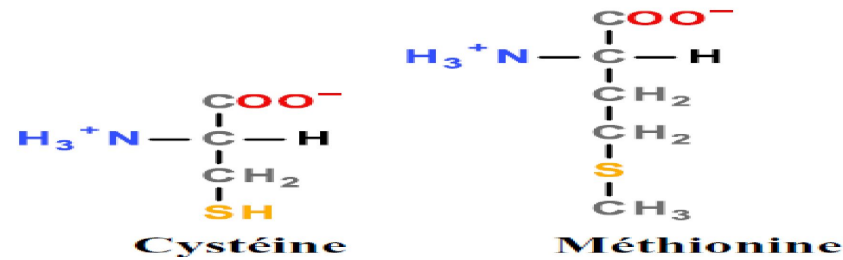
Aliphatique



Aa Hydroxylés



Aa soufrés

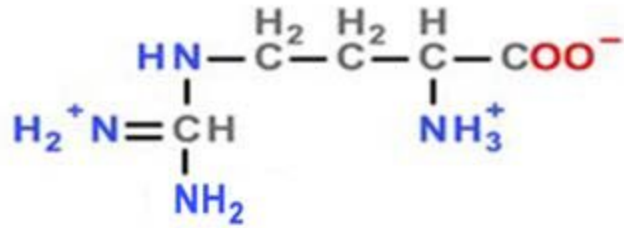


Les acides aminés standards

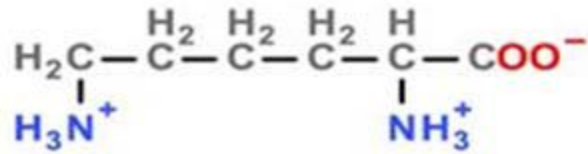
Aa aromatiques



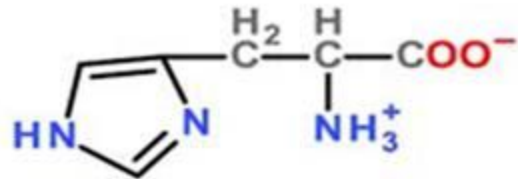
Acides aminés à noyaux aromatique



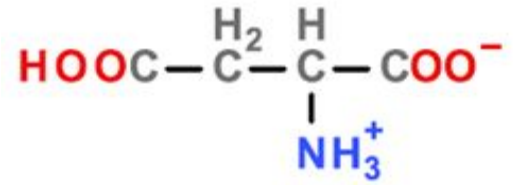
Arginine



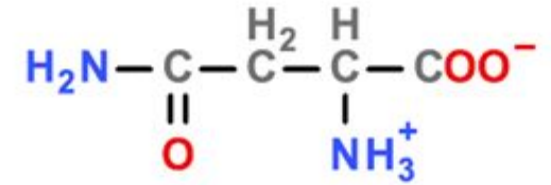
Lysine



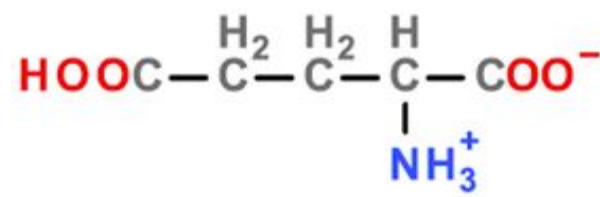
Histidine



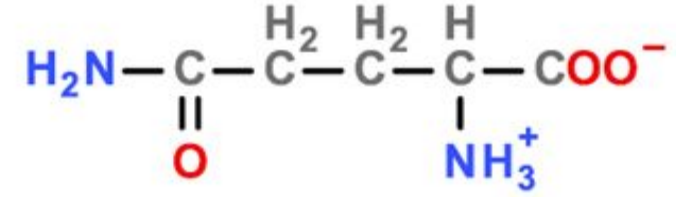
Acide aspartique



Asparagine



Acide glutamique



Glutamine

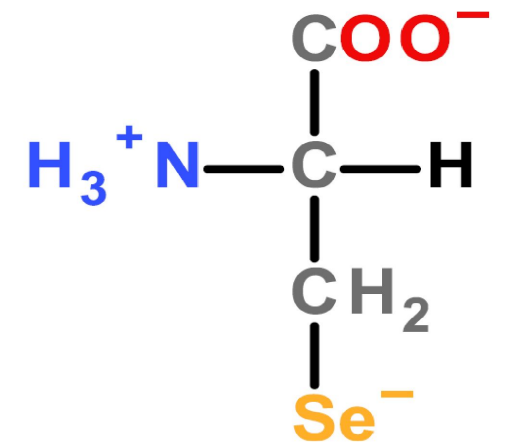
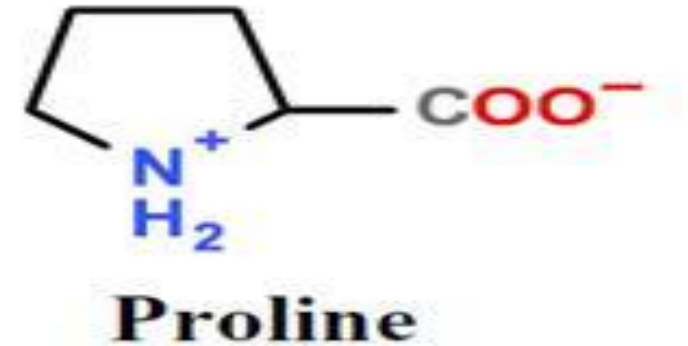
Aa diacides et leurs amides

**Aa
basiques**

Proline: Acide iminé à chaîne latérale cyclique.

Sélénocystéine:

Acide aminé avec du sélénium
à la place du soufre; entre dans la constitution
de certaines enzymes (glutathion peroxydase).



I-4-2-Classification selon la polarité de la chaîne latérale R à pH neutre

1) Polaires

▣ Non ionisables :

Non chargées à pH neutre

Sérine, thréonine, asparagine, glutamine, cystéine et tyrosine.

▣ Ionisables :

Chargées négativement à pH neutre

Acide aspartique, acide glutamique,

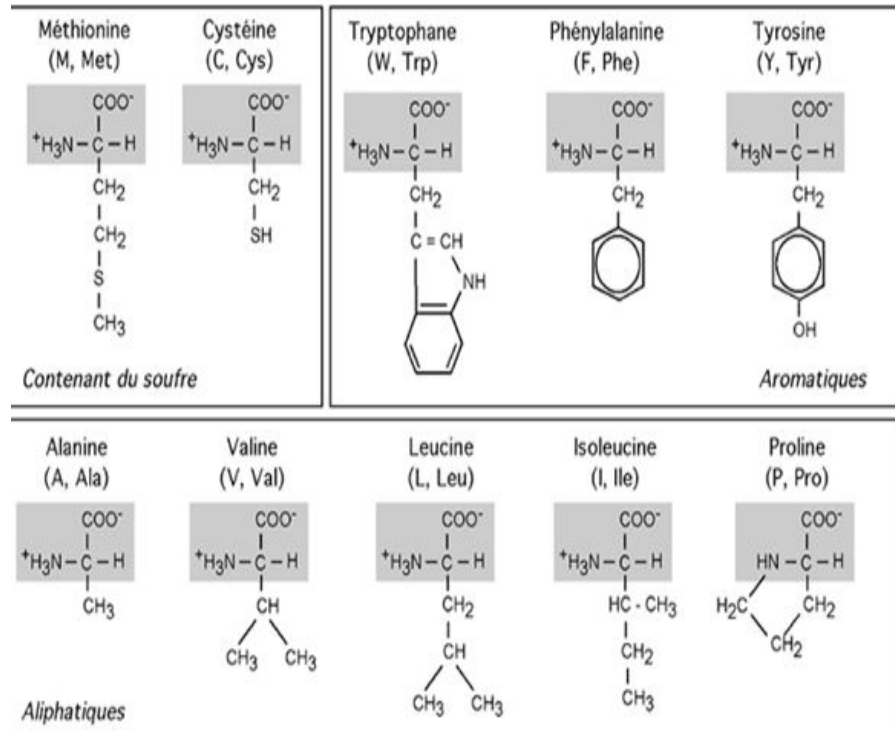
Chargées positivement à pH neutre

Lysine, arginine et histidine

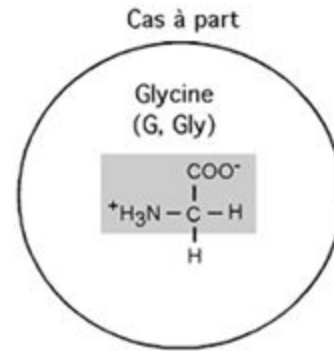
2) Non polaire : Non chargées à pH neutre (apolaire ou hydrophobe)

Glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, méthionine, phénylalanine, tryptophane et proline

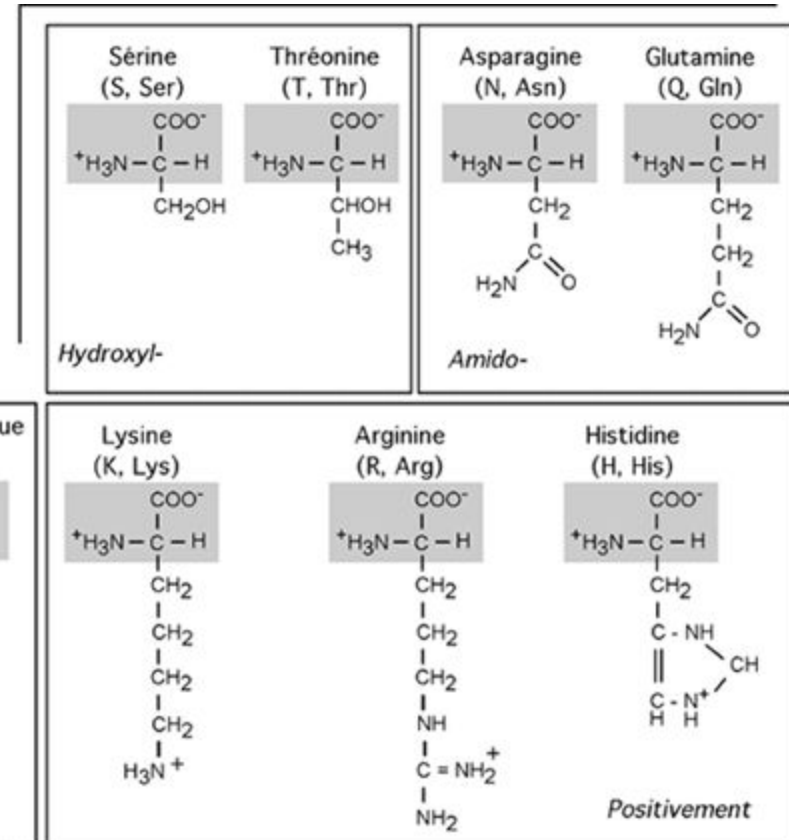
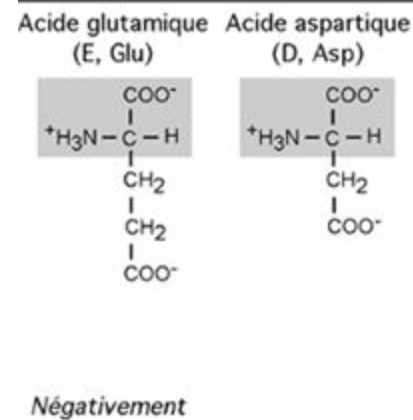
I-4-2-Classification selon la polarité de la chaîne latérale R à pH neutre



Non-polaires



Non-polaires



Polaires
et non-chargés

Polaires
et chargés

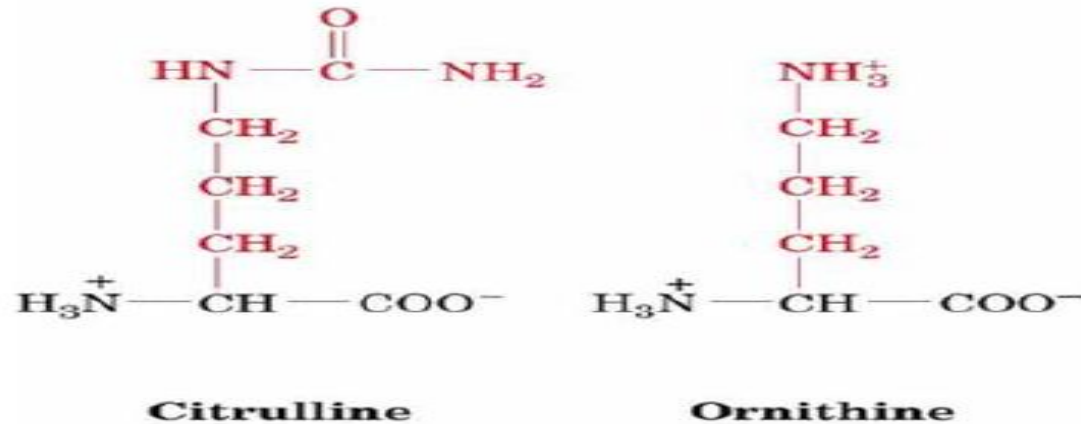
I-5-Les acides aminés essentiels

- ❑ Les acides aminés non indispensables peuvent être synthétisés par l'organisme par des réactions simples en utilisant des précurseurs métaboliques
- ❑ **Acide aminé essentiels= indispensable** : L'homme ne peut pas synthétiser les AA dits indispensables = **essentiels** et qui doivent être apportés par l'alimentation
la valine, la leucine, l'isoleucine, la phénylalanine, le tryptophane, la lysine, la méthionine et la thréonine : Lysine et Thréonine: Absolument essentiels.
- **Pour retenir: «Mets-le dans la valise, il fait trop d'histoires»**
Met-Leu-Val-Lys-Ile-Phe-Trp-His-Thr (plus l'Arg)
- ❑ **Acides aminés parfois essentiels**,
dans certaines conditions (grossesse, croissance) **l'histidine et l'arginine** deviennent essentielles ; (Arg +++ = chez le Nourrisson)
- ❑ **Les acides aminés qu'on peut appeler semi essentiels :**
tyrosine et la cystéine (phénylalanines et la méthionine)

I-6-Les acides non α - amines

- ❑ **Les autres Aa, Les acides non α -aminés** : Ils ne sont pas constitutifs des protéines mais peuvent intervenir dans le métabolisme, ou comme neurotransmetteurs:
- ❑ L'acide glutamique peut être décarboxylé en acide γ -aminobutyrique (GABA, neurotransmetteur)
 - L'histidine peut être décarboxylée en histamine (neuromédiateur, impliquée dans les phénomènes allergiques)
- **Des Aa modifiés après traduction : hydroxyproline, hydroxylysine, phosphosérine**
- **Des Aa Impliqués dans des voies métaboliques : méthyl-histidine, homocystéine, acide gamma hydroxybutyrique, Ornithine et citrulline**

Ornithine et citrulline interviennent dans la synthèse de l'urée, le cycle de l'urée permettant l'élimination de l'azote « toxique » chez l'homme



I- 7-Propriétés physico chimiques des acides aminés

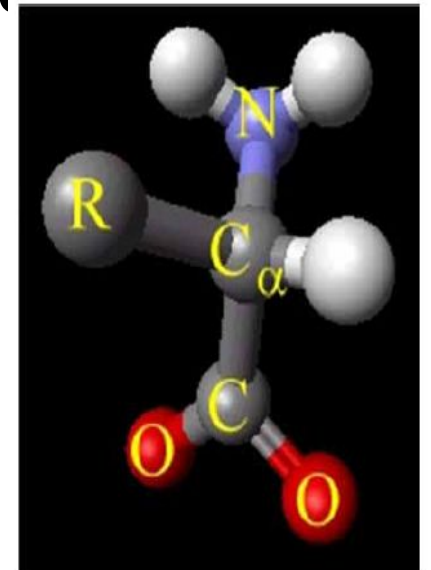
I-7-1- Propriétés physiques

a- Solubilité

- ❑ Les AA sont solubles dans l'eau : Les plus solubles sont les plus petit (glycocolle) ou ceux qui portent des radicaux mouillables comme NH_2 , COOH ou OH (sérine).
- ❑ Les acides aminés à long chaine carbonée sont peu solubles dans l'eau.
- ❑ Les Aa sont faiblement solubles dans l'alcool.
- ❑ La solubilité dans les solvants apolaires dépend de la chaine latérale.
- ❑ En présence de deux phases liquides (éthanol/eau), les aminoacides se répartissent dans les deux phases avec des coefficients de partage spécifique : cette propriété est utilisée pour les classer.

b- Stéréochimie des acides α aminés

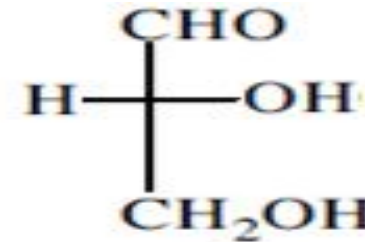
- ❑ Les acides aminés comprennent tous, 1 ou 2 carbones asymétriques: ce sont **des molécules chirales**, à l'exception de la glycine.
- ❑ L'atome de carbone asymétriques appelé **centre de la chiralité** est lié à quatre substituant différents donc substitué asymétriquement.
- ❑ Il existe 2 stéréo-isomères de configurations différentes
D-acide aminé et **L-acide aminé**
- ❑ Ces stéréo-isomères sont appelées **“énantiomères”**
(non superposables; images l'un de l'autre dans un miroir)



❑ Notation D, L

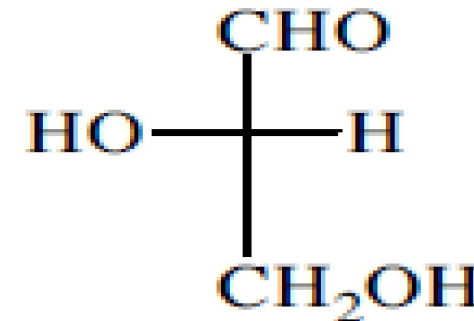
Les configurations absolues de toutes les molécules dérivées du carbone sont rapportées

au D-glycéraldéhyde [isomère (+)]



D-glycéraldéhyde

et L-glycéraldéhyde [isomère (-)].

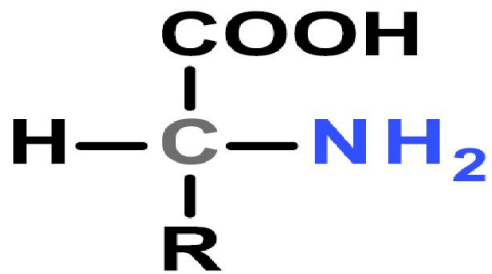


L-glycéraldéhyde

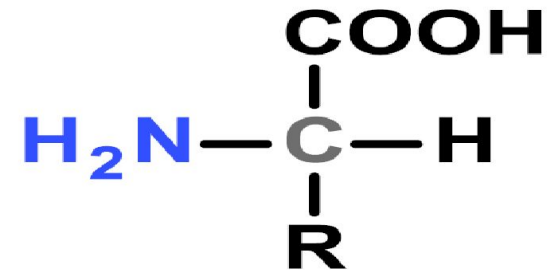
Notation D, L

Notation D, L

- En règle générale les acides aminés présents dans les protéines naturelles appartiennent à la série L.
- Mais on peut trouver des acides aminés de configuration D dans certains produits naturels (antibiotiques peptidiques...)



D-Acide aminé

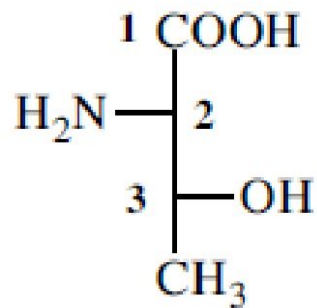


L-Acide aminé

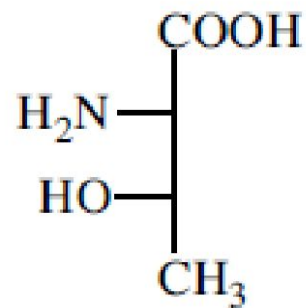
Remarque

Cas d'acides aminés ayant un deuxième centre chiral.

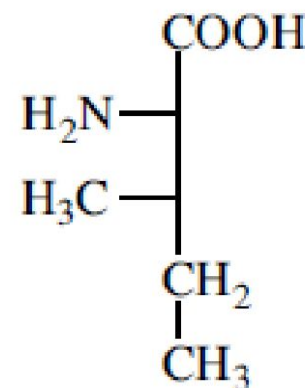
Il y a 2^n structures isomériques (n = nombre de centres chiraux), ce qui correspondent à 2 paires d'énantiomères



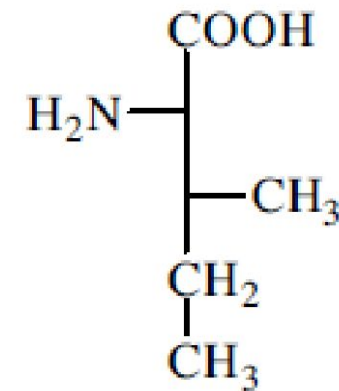
L-thréonine



L-allo-thréonine



L-isoleucine

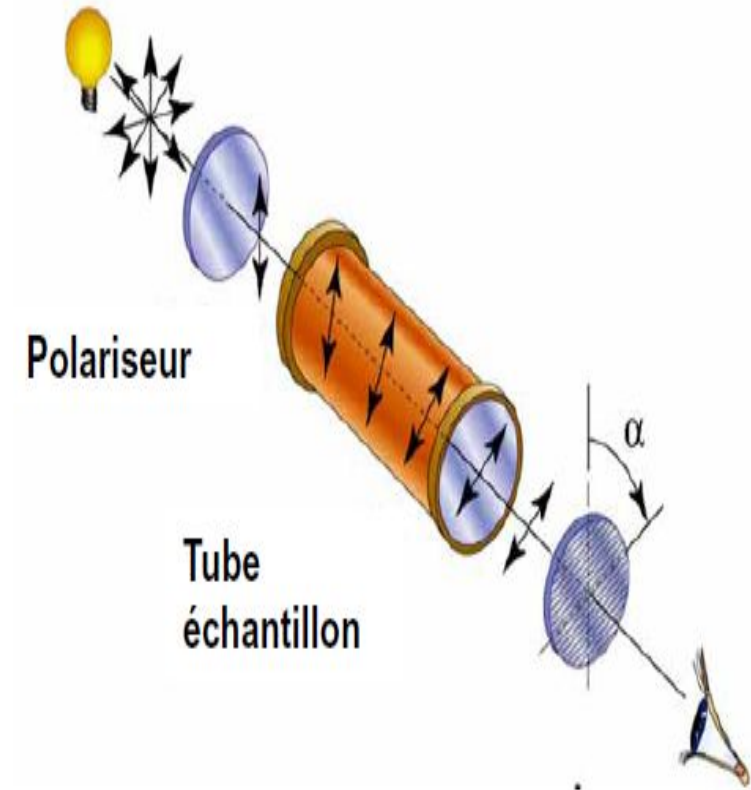


L-allo-isoleucine

- ❑ Le carbone 3 (β) de la thréonine et de l'isoleucine est aussi un centre chiral
- ❑ Leur énantiomère (L) existe sous deux formes épimères.
- ❑ On affecte le préfixe "allo" à l'épimère que l'on ne trouve pas dans les protéines :
- ❑ Des isomères qui ont le même enchaînement d'atomes, mais qui ne sont ni superposables, ni l'image l'une de l'autre dans un miroir sont des diastérisomères .
- ❑ Des isomères qui diffèrent par un seul des centres asymétriques sont des épimères(diastérisomères).

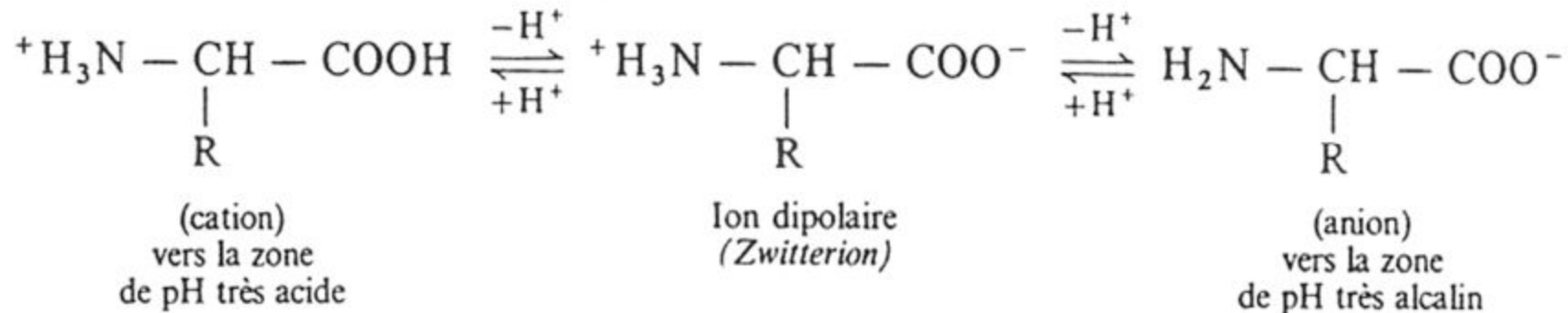
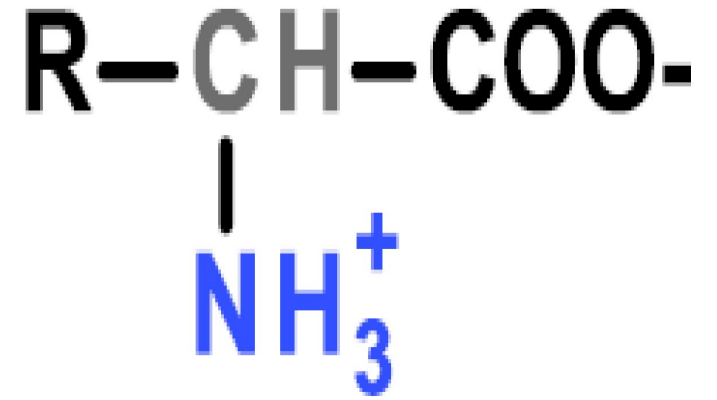
c- Pouvoir rotatoire des AA

- ❑ Les énantiomères possèdent une **activité optique**;
- ❑ C'est la propriété de dévier la lumière polarisée;
- ❑ Placés dans le faisceau d'une lumière polarisée plane, ils provoquent la rotation du plan de polarisation.
- ❑ Si la rotation s'effectue **dans le sens des aiguilles d'une montre**, on dit que la molécule est **dextrogyre (+)**
- ❑ Si la rotation s'effectue dans **le sens inverse des aiguilles d'une montre**, on dit que la molécule est **lévogyre (-)**.



d- Propriétés ioniques (ou Propriétés acido basique des acides aminés)

- Les aminoacides possèdent deux groupements ionisables à pH convenable,
1 fonction acide $-\text{COOH}$ et 1 fonction basique $-\text{NH}_2$.
- Ils prennent la forme dipolaire ou ion mixte, ce sont des molécules **amphotères**.
- Ils peuvent agir comme des acides et comme des bases.
- En allant du pH très acide à pH très alcalin, l'évolution des charges peut être schématiser comme suit:



d- Propriétés ioniques (ou Propriétés acido basique des acides aminés)

Point isoélectrique (pHi)= PI

- Tous les acides aminés possèdent un point isoélectrique ou pHi, PI = pH pour lequel l'AA en solution tamponnée a une charge nette nulle (somme des charges intramoléculaires est nulle).
- L'AA apparaît à ce pH comme étant neutre (alors qu'il a au moins deux charges intra moléculaires réalisant **un zwitterion**).
- Le zwitterion possède autant de charges positives que de charges négatives, par:
 - Le groupement carboxylique chargé négativement
 - Le groupement aminé, chargé positivement
 - Les groupements ionisables de leurs chaînes latérales.

d- Propriétés ioniques (ou Propriétés acido basique des acides aminés)

- 2 fonctions ionisables sont portées par le C*, conférant aux acides aminés leur **caractère amphotère**. Ces 2 fonctions ionisables sont faibles.
- A pH acide (saturation en H⁺), les formes protonées, acides dominant. L'acide aminé est alors un cation (aminoacide chargé positivement) portant un groupement COOH et un groupement NH₃⁺.
- A pH neutre, les deux groupements sont ionisés donc l'acide est amphotère. Sa charge globale est nulle, on le nomme **Zwitterion**.
- A pH basique (départ maximal des H⁺), les formes déprotonées dominant. L'acide aminé est alors un anion (aminoacide chargé négativement) portant un groupement COO⁻ et un groupement NH₂.

d- Propriétés ioniques (ou Propriétés acido basique des acides aminés)

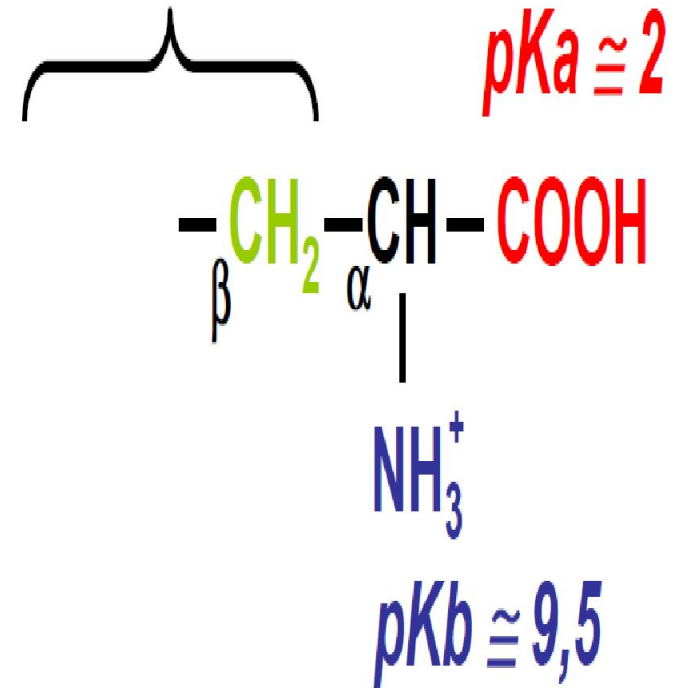
- Un acide aminé est dit neutre quand son pH_i est compris entre 5 et 6.
- Il est dit acide quand son pH_i est inférieur ou égal à 3.
- Il est dit basique quand son pH_i est supérieur à 7.
- On détermine alors deux aminoacides acides comportant une fonction acide supplémentaire au sein du radical. Ils sont **dicarboxyliques** à pH neutre. Ce sont :
 - l'acide aspartique ou aspartate à $pH_i=2,7$
 - l'acide glutamique ou glutamate à $pH_i=3,2$.
- On répertorie 15 des acides aminés comme étant neutres à pH 7.
- De la même façon, on détermine trois aminoacides basiques comportant une (ou plus) fonction(s) basique(s) supplémentaire(s) au sein du radical. Ce sont :
 - l'histidine à $pH_i=7,6 (+2N)$,

d- Propriétés ioniques (ou Propriétés acido basique des acides aminés)

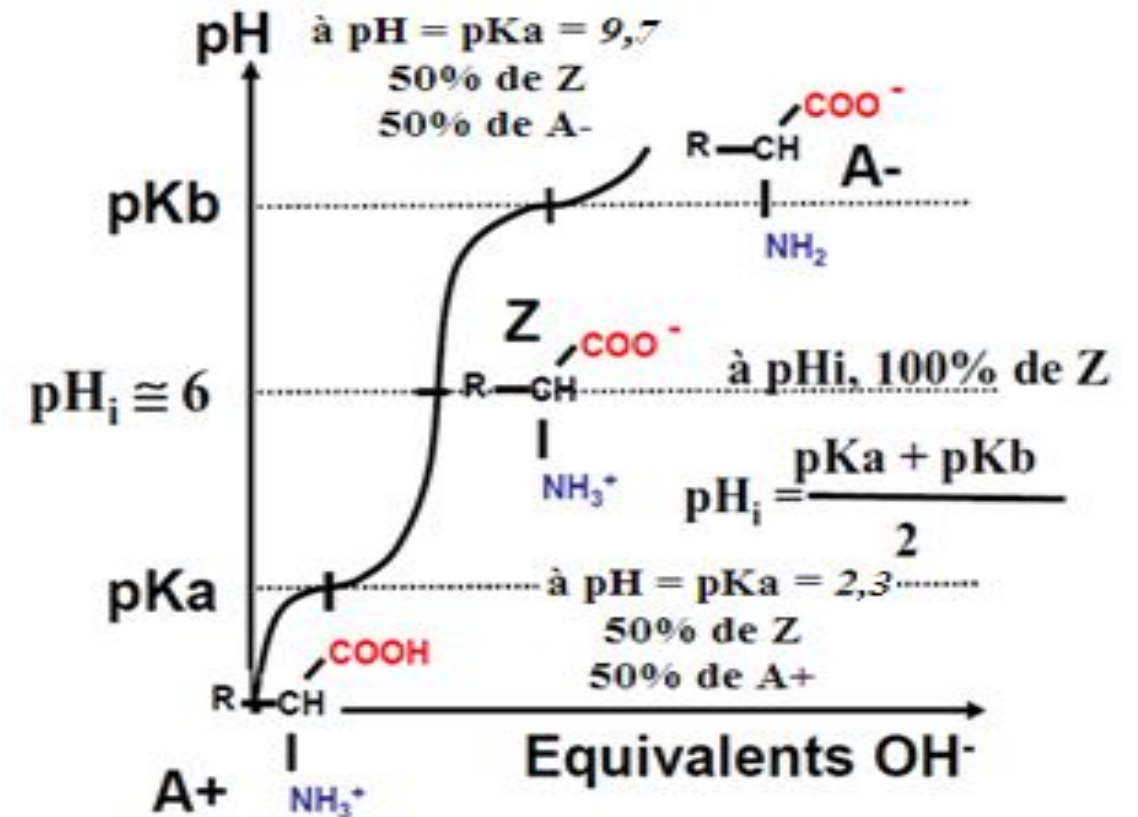
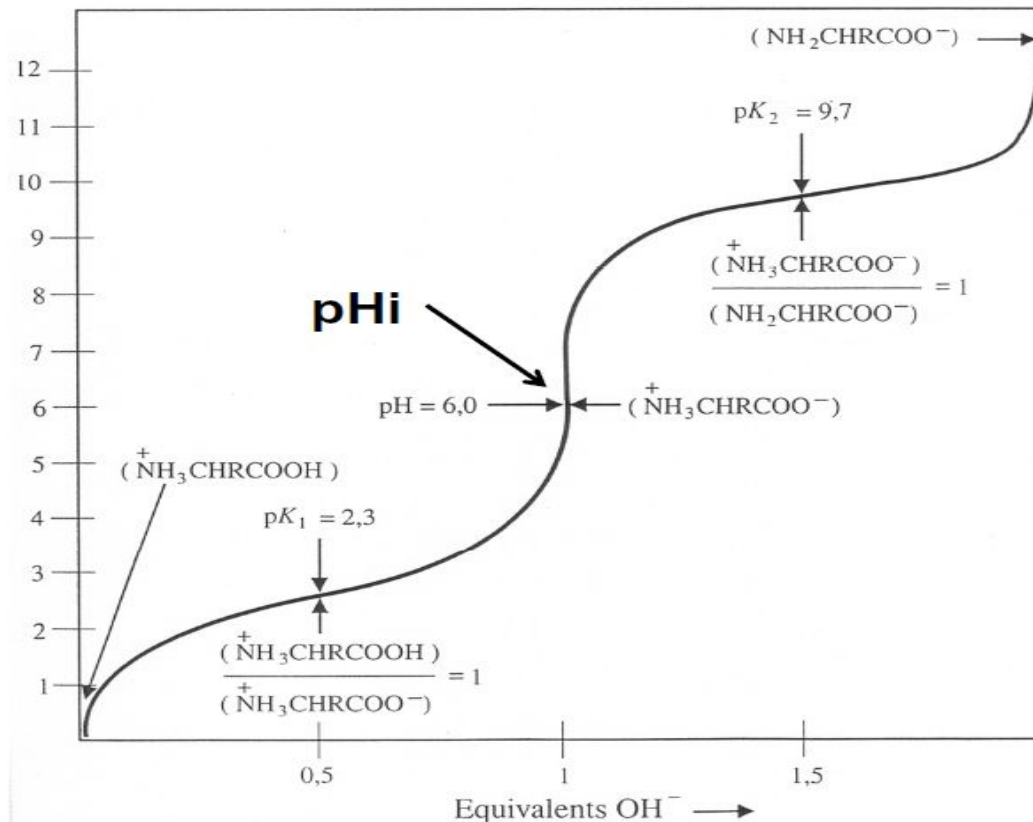
PI= PKa (groupement carboxyl) + PKb (groupement amine)\2

pK = pH de demie-dissociation = 50% du groupement est dissocié. Ainsi une courbe de titration, peut être tracée et interprétée en fonction de la variation du Ph pour les acides aminés

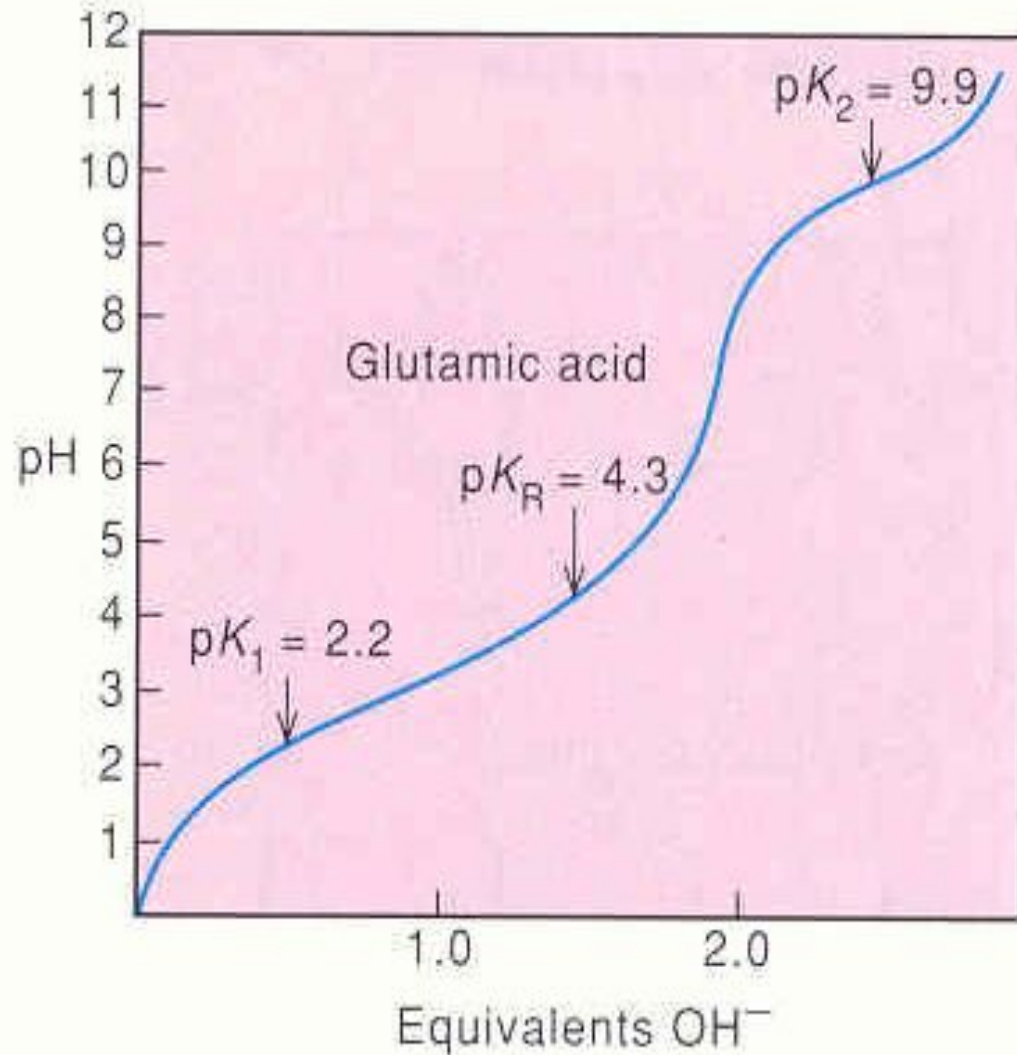
pK_R variable



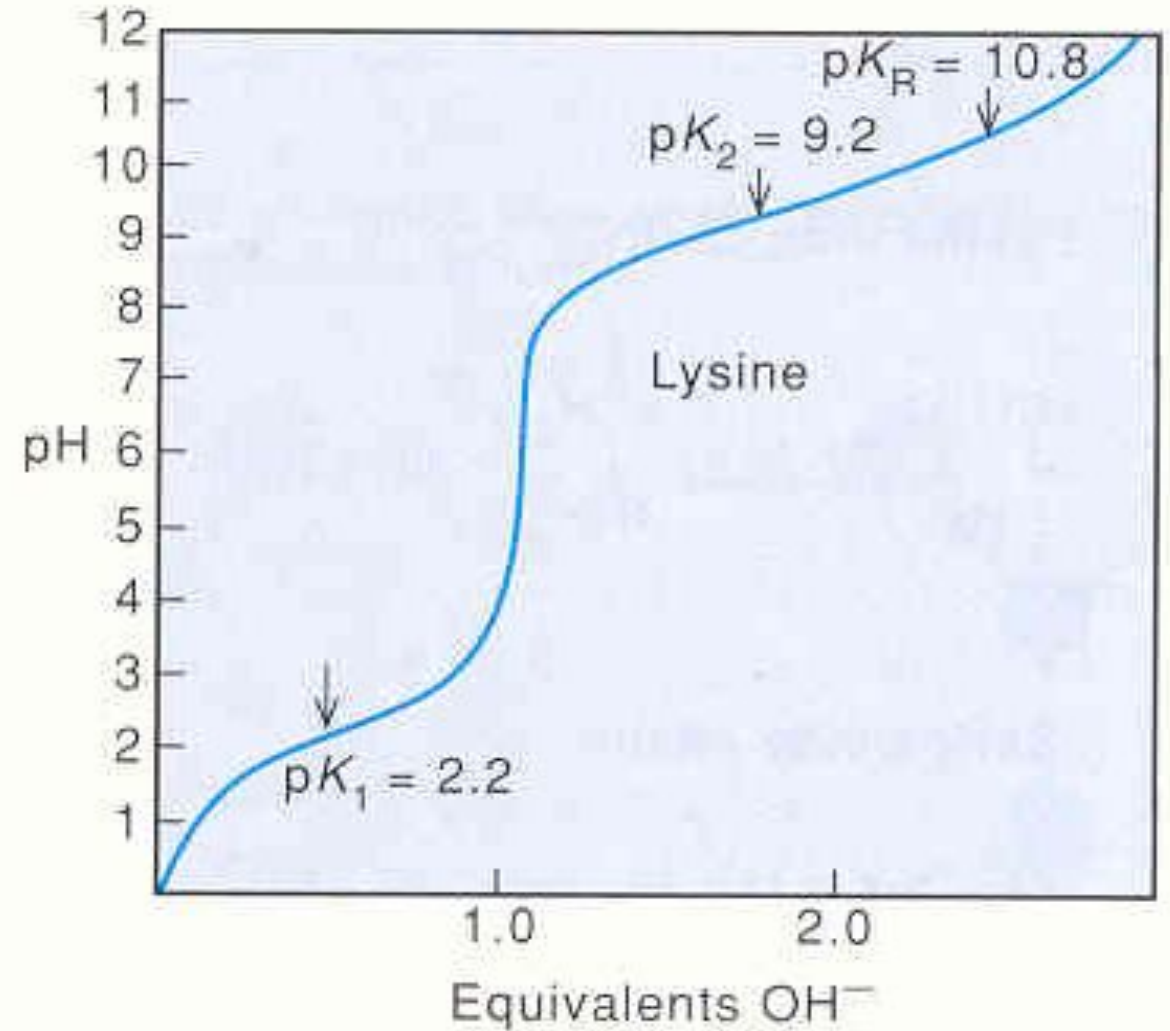
d- Propriétés ioniques (ou Propriétés acido basique des acides aminés)
Courbe de titration :
Alanine : acide aminé monoaminé et monocarboxylique



L'Acide glutamique



La lysine



d- Propriétés ioniques (ou Propriétés acido basique des acides aminés)

Calcul pHi

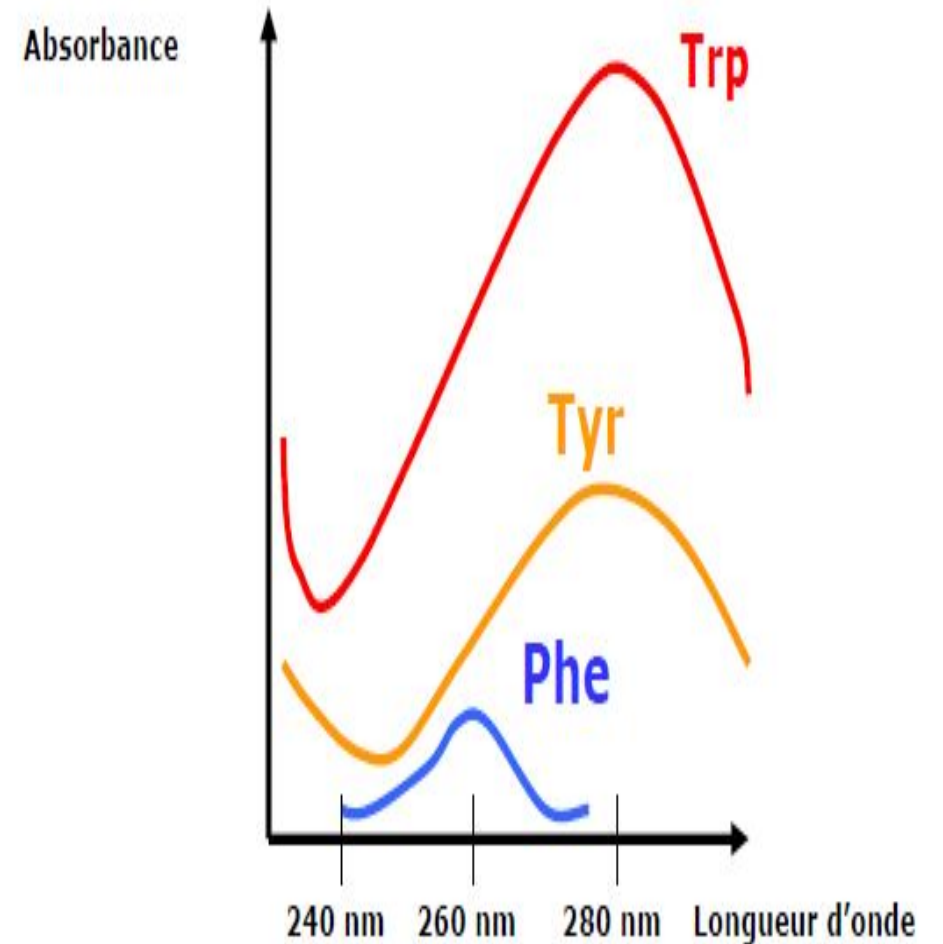
	AA neutre	AA acide	AA basique
Formule ion mixte	$\text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{COO}^-$ glycine zwitterion	$\text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})-\text{COO}^-$ Asp	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{COO}^-)(\text{CH}_2)_4\text{NH}_3^+$ Lys
Etats ionisation			
Calcul pHi	$\text{pHi} = \frac{1}{2}(\text{pKa1} + \text{pKa2}) = 6$	$\text{pHi} = \frac{1}{2}(\text{pKa1} + \text{pKaR}) = 3$	$\text{pHi} = \frac{1}{2}(\text{pKa2} + \text{pKaR}) = 9,7$

Récapitulatif

- ❑ Le point isoélectrique (pHi) est le pH où un AA se trouve dans sa forme neutre.
- ❑ A ce pH, l'AA existe presque exclusivement sous la forme dipolaire.
- ❑ A un pH supérieur au point isoélectrique, les acides aminés forment des anions;
- ❑ au dessous de ce pH critique, ils fixent des protons et existent à l'état de cations.
- ❑ Le pHi pour les acides aminés neutres va de pH 4,8 à 6,3.
- ❑ Pour les acides aminés basiques, le pHi s'étend de 7,8 à 10,8
- ❑ Pour les acides aminés acides, le pHi va de 2,7 à 3,2.

e- Propriétés spectrales : Coloration et absorption de la lumière

- ▣ Les solutions d'AA sont incolores, mais sont visibles en **UV**: $\lambda < 230$ nm
- ▣ Les AA aromatiques absorbent vers **280 nm**.
- ▣ Utile pour repérer la présence de protéines.



I-7-Propriétés physico chimiques des acides aminés

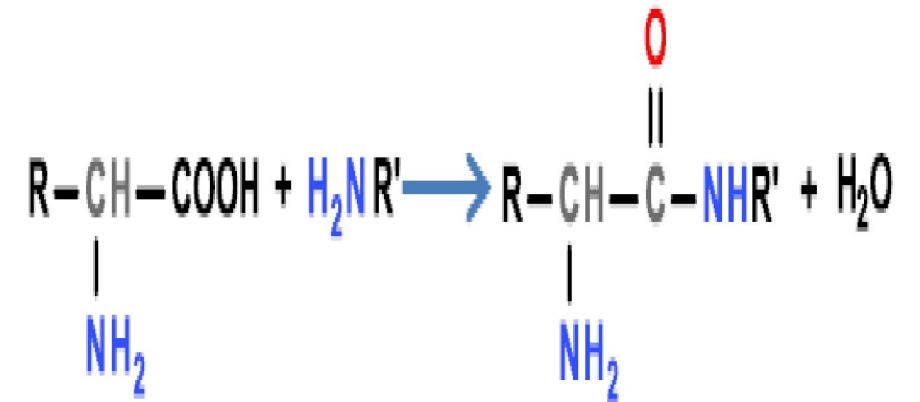
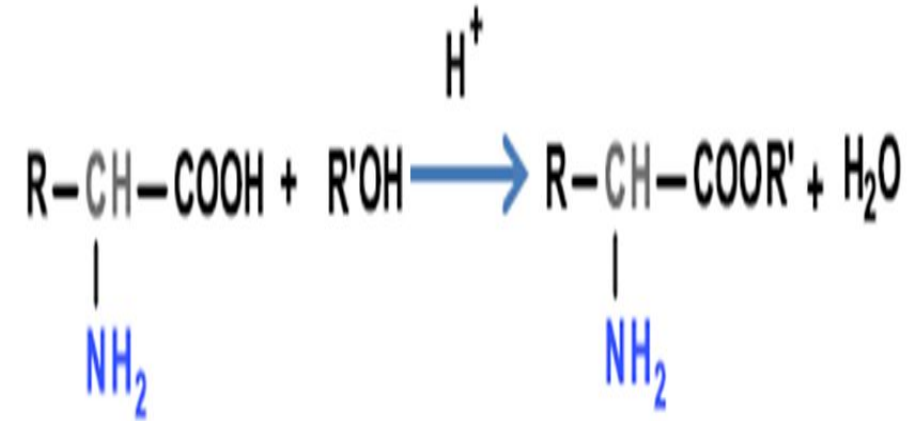
1-7-2) Propriétés chimiques :

a- Propriétés de la fonction carboxylique

- ❑ **Estérification par un alcool** : en présence d'un acide fort

Réaction utilisée pour séparer les aminoacides en phase gazeuse (et même en phase liquide) en produisant des dérivés esters butyliques

- ❑ **Formation d'amide (liaison peptidique)**: synthèse peptidique (lier le carboxyle d'un aminoacide avec l'amine du suivant).



❑ Réaction de décarboxylation : synthèse d'amine (ex : histamine)

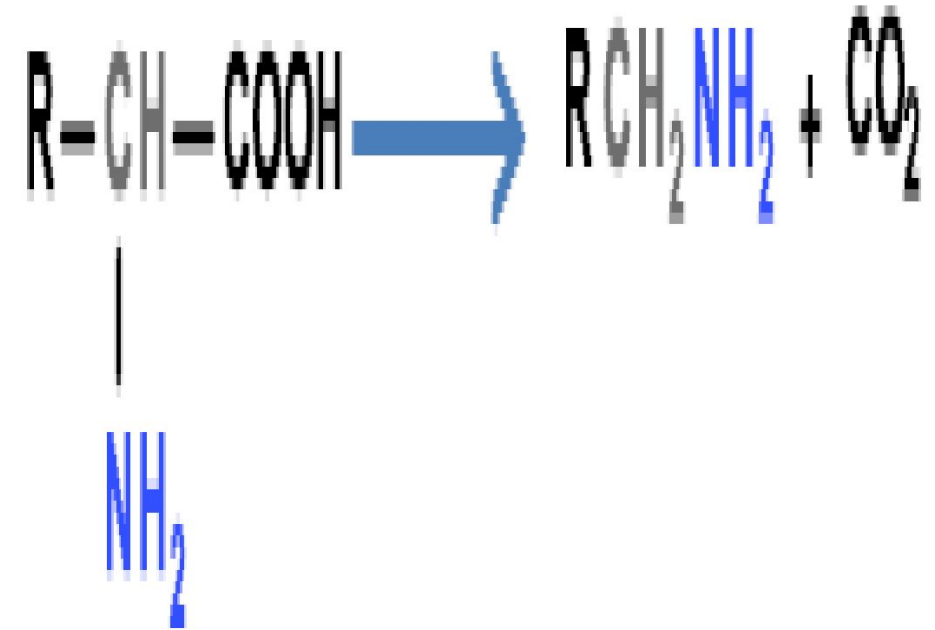
❑ Par voie chimique ou enzymatique

❑ Exemple de formation d'amine (par décarboxylation):

-Sérine: donne éthanolamine (précurseur de la choline)

-Histidine donne l'histamine (vasodilatateur intervenant dans les réactions d'allergie ou d'inflammation)

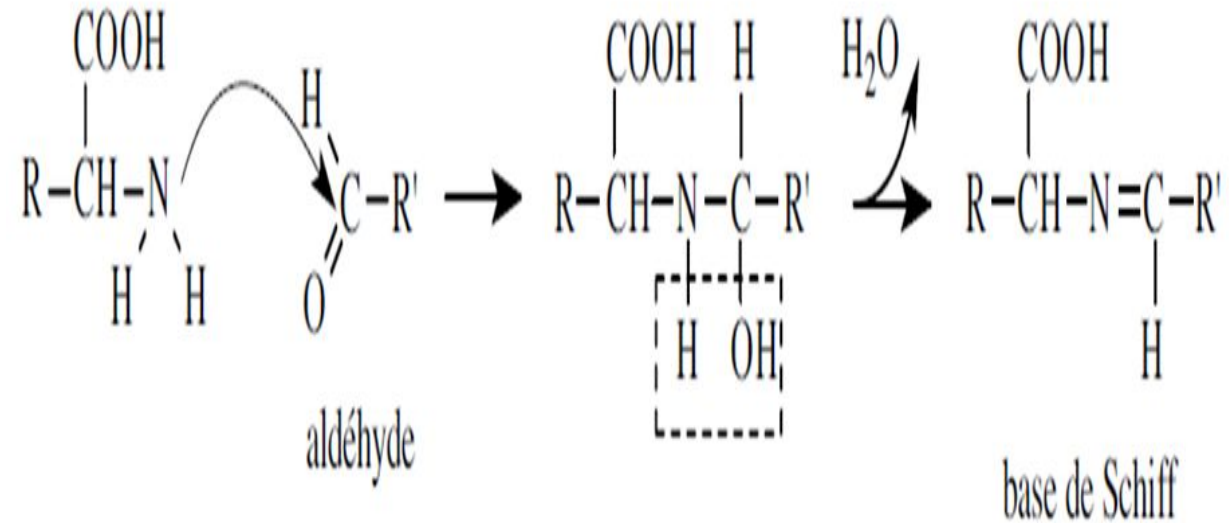
-Acide glutamique : donne 4-aminobutanoïque ou "GABA" (neurotransmetteur).



b- Propriétés liées au groupe NH₂

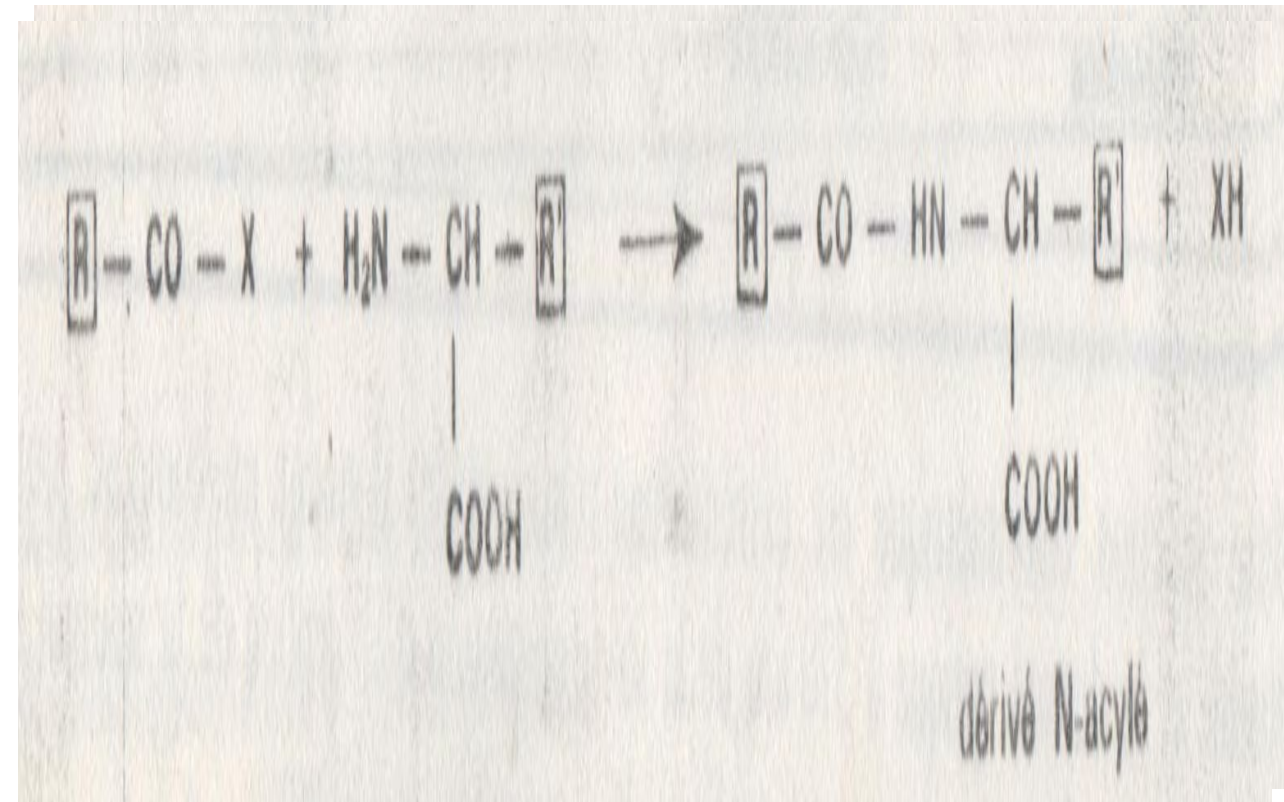
1. Formation d'imine « base de Schiff » : réaction avec aldéhyde: *Addition de carbonyle*

Sauf la proline qui contient une fonction imine



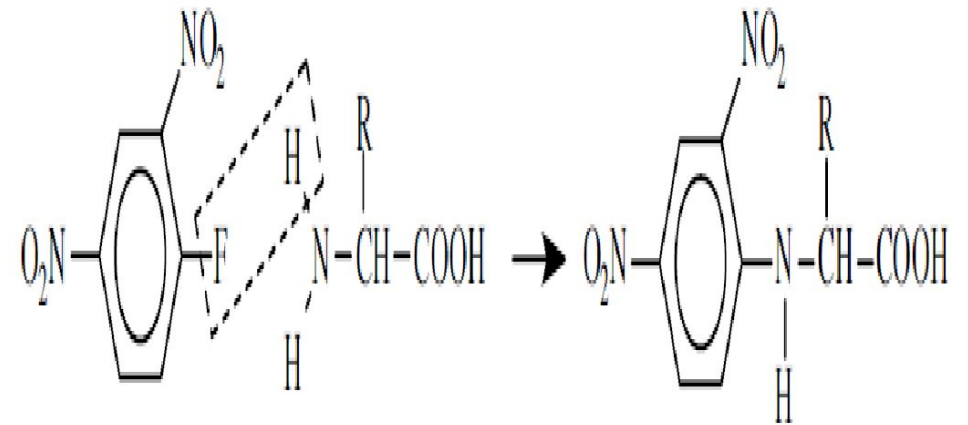
2. N-Acylation

Avec des composés tels que les anhydrides d'acides ou des chlorures d'acide, les acides aminés forment des dérivés N-acylés



3. Action du 1-fluoro 2,4-dinitrobenzène

- ❑ Le **FDNB** réagit facilement avec les fonctions aminées pour former un dérivé N-2,4- dinitrophénylé.
- ❑ Ce composé jaune est facile à identifier par chromatographie et doser par spectrophotométrie à 360 nm.
- ❑ Cette réaction a permis à Frederik SANGER (1953) d'établir la première structure primaire d'une protéine : l'insuline.



fluoro-2,4-dinitrobenzène

FDNB (réactif de Sanger)

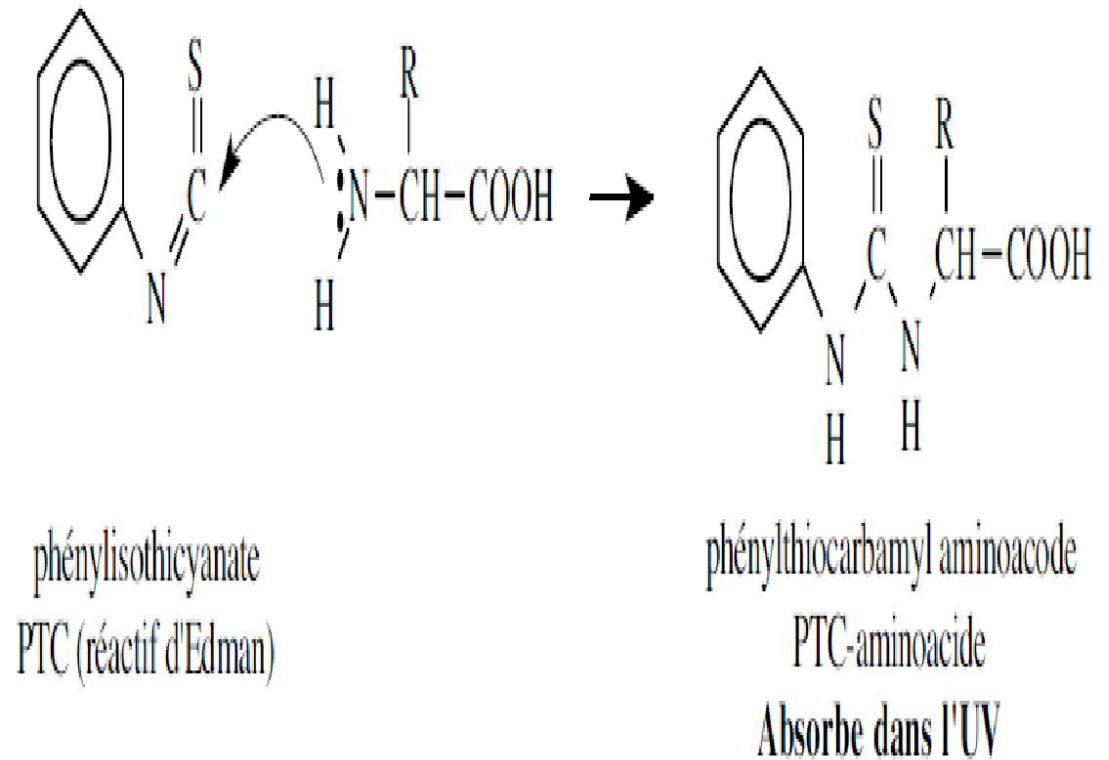
2,4-dinitrophényl aminoacide

DNP aminoacide

Couleur jaune

4. Action du phénylthiocyanate ou Carbamylation

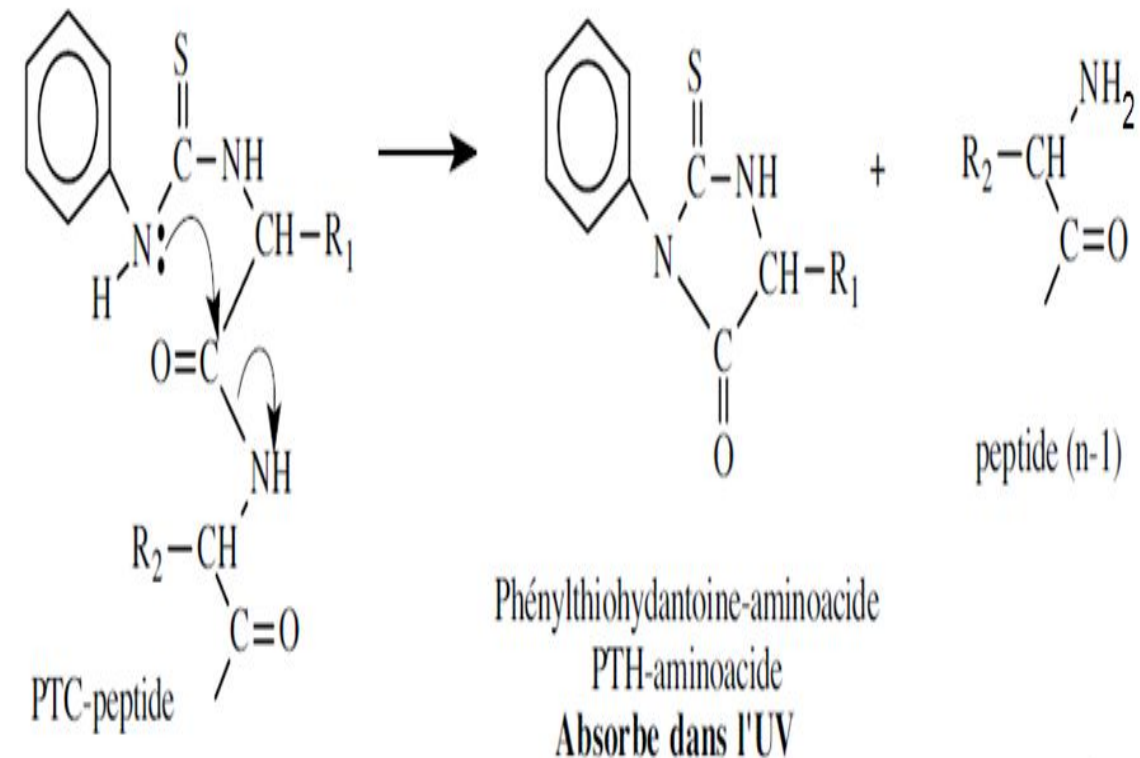
La carbamylation avec le phénylthiocyanate (PTC), à un pH basique de 9, donne un dérivé **phénylthiohydantoïne-aminoacide (PTH-aminoacide)** qui absorbe dans l'UV et facilement séparable par chromatographie.



5. Carbamylation

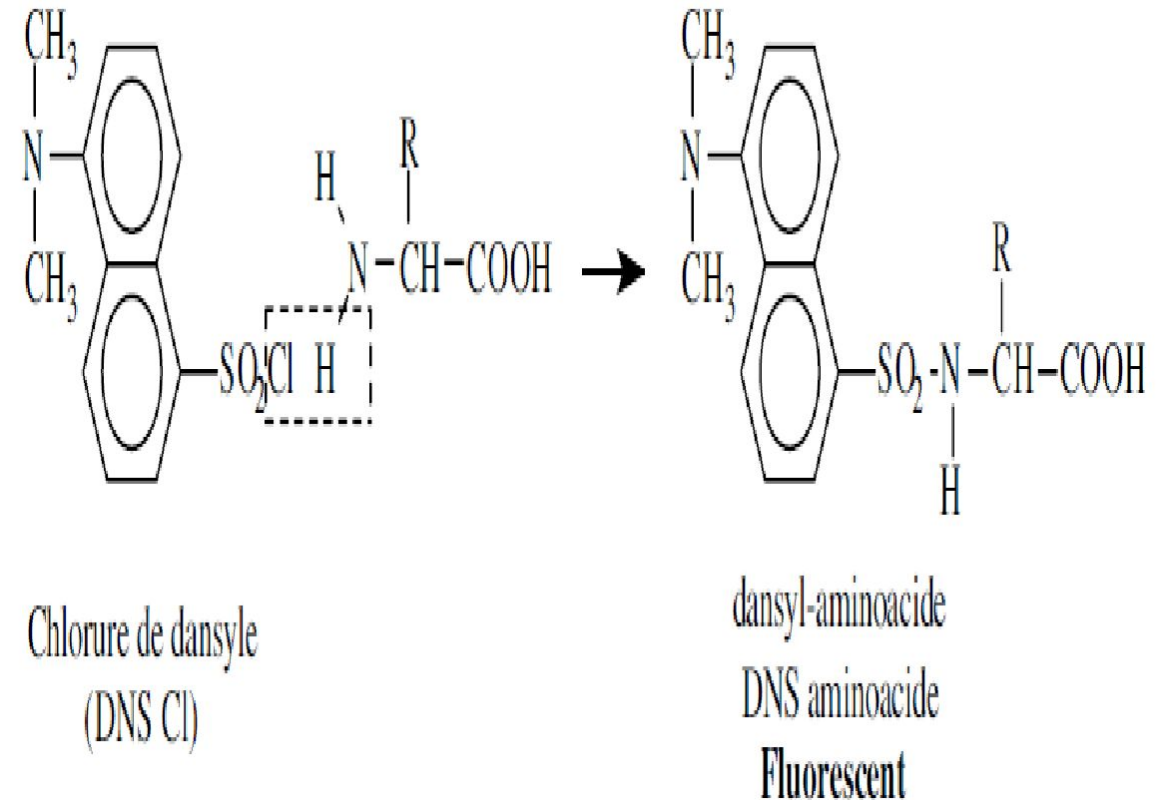
La réaction avec l'AA terminal d'une protéine (n AA) libère un PTH-aminoacide et une protéine amputée de son AA N-terminal ((n-1 AA) aminoacides:

En répétant le processus, on peut déterminer la structure primaire de la protéine (dégradation récurrente d'Edman).



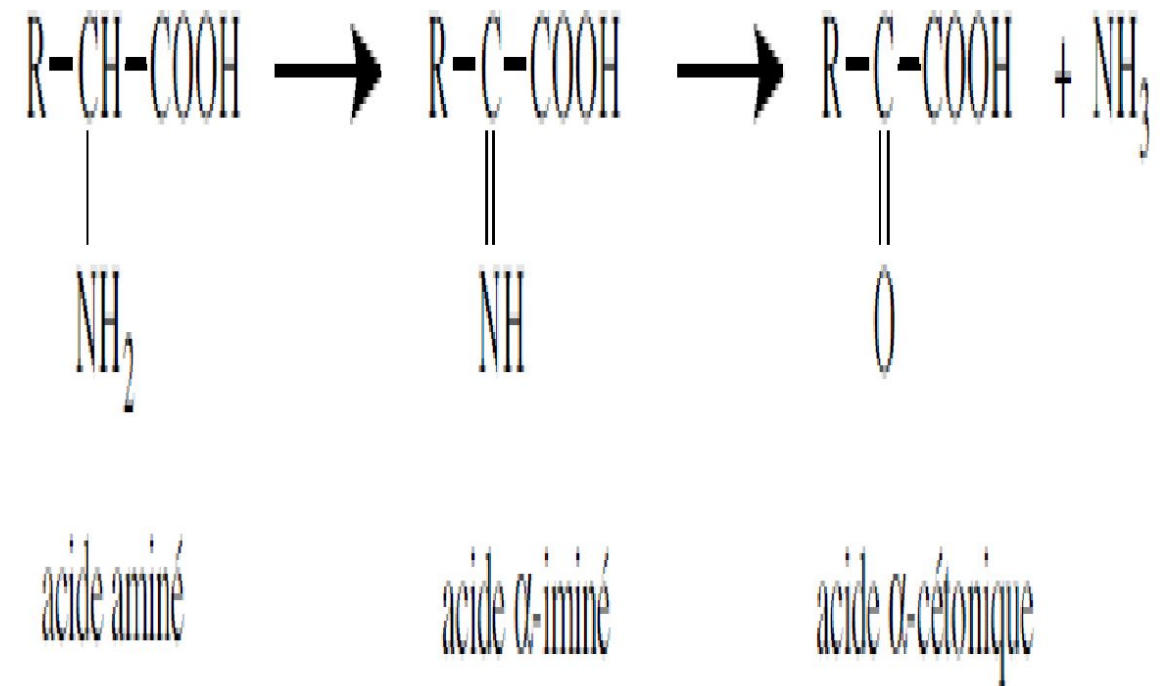
6. Dansylation

L'action du chlorure de dansyle (1-diméthyl-amino-naphtalène-5-sulfonyl) donne un DNS aminoacide stable et fluorescent



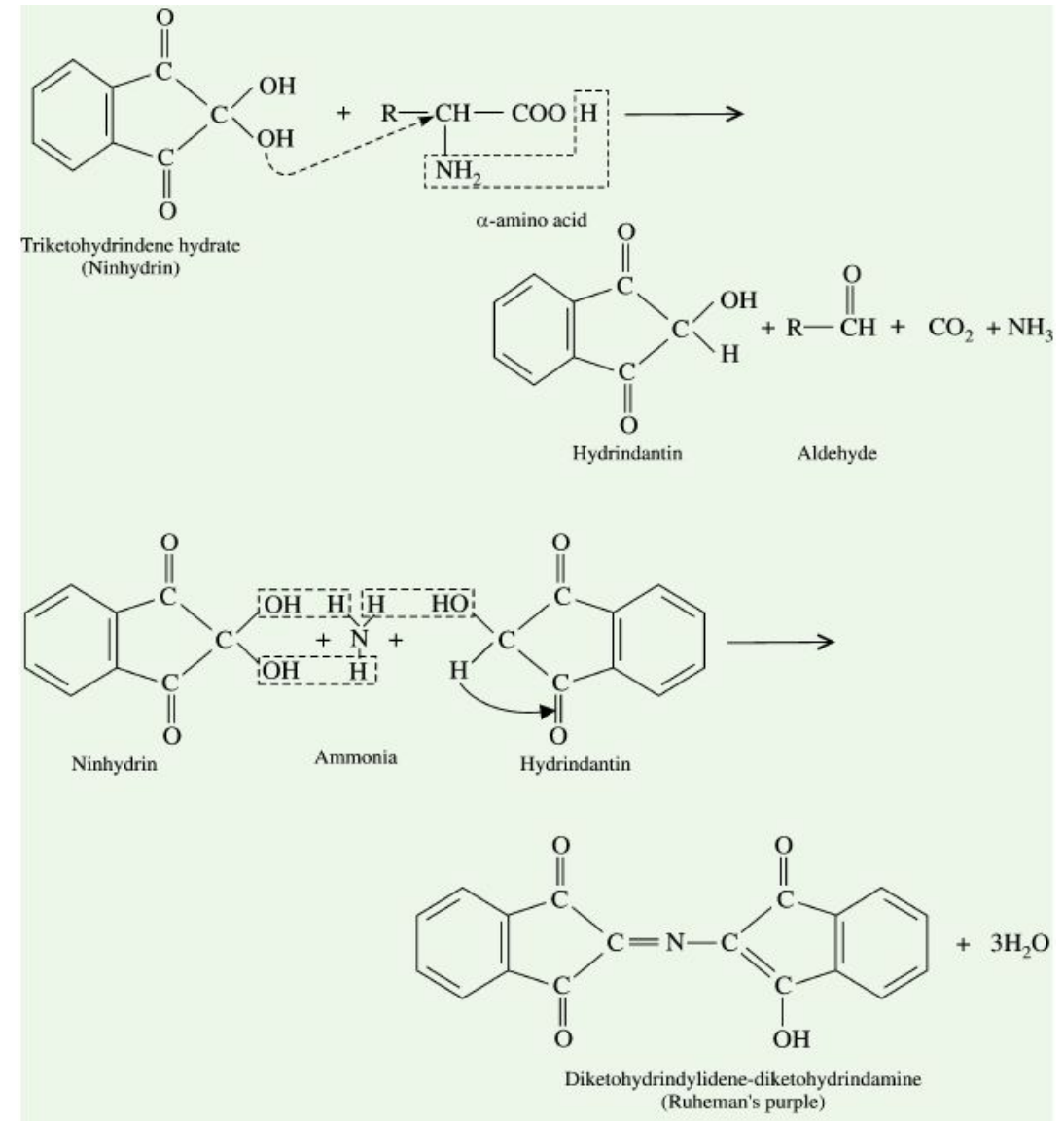
7. Désamination

Réaction au cours de laquelle, l'acide aminé perd son groupement sous forme de NH_3 .



8. La réaction avec la ninhydrine

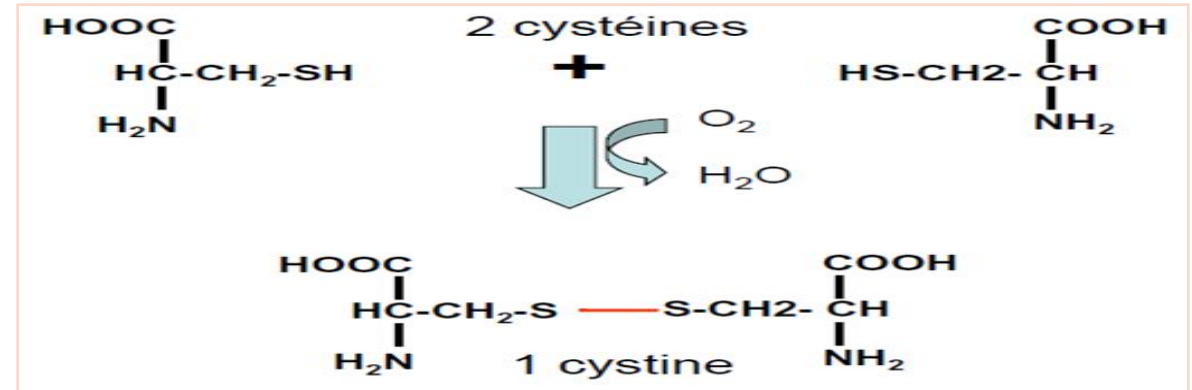
(++ connue et utilisée) donne un produit violet pour les amines primaires
jaune pour les amines secondaires.



c- Propriétés de la chaîne latérale

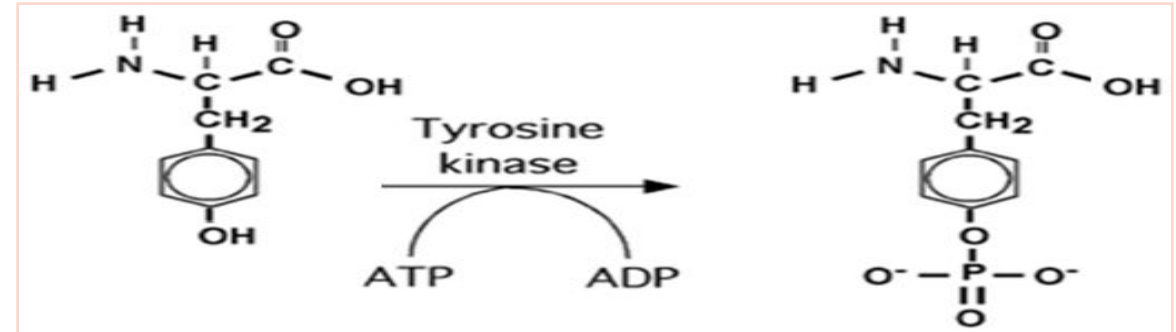
■ Groupement thiols

Oxydation des SH : formation de ponts disulfures La cystéine peut être oxydée en cystine.



■ Fonctions alcool de la sérine et la thréonine, la fonction phénol de la tyrosine aussi

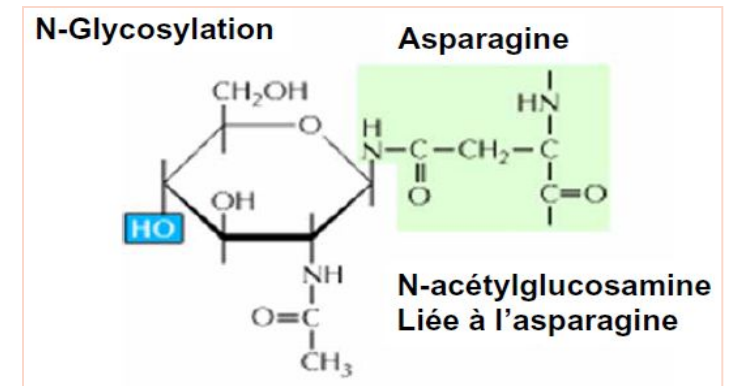
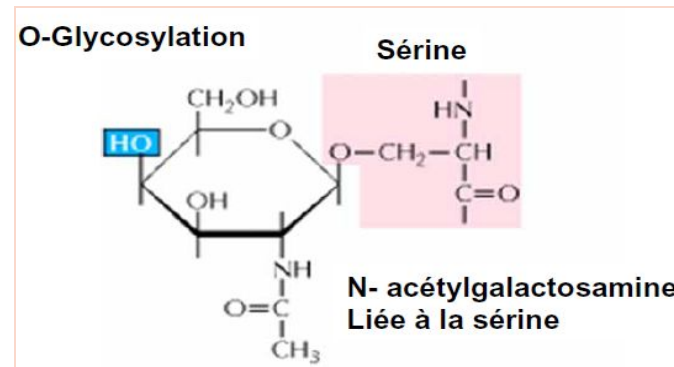
Phosphorylation par l'acide phosphorique: formation d'un ester phosphate



O-Glycosylation

■ Fonctions amide

N-Glycosylation



I-8-Méthodes d'étude des Acides aminés

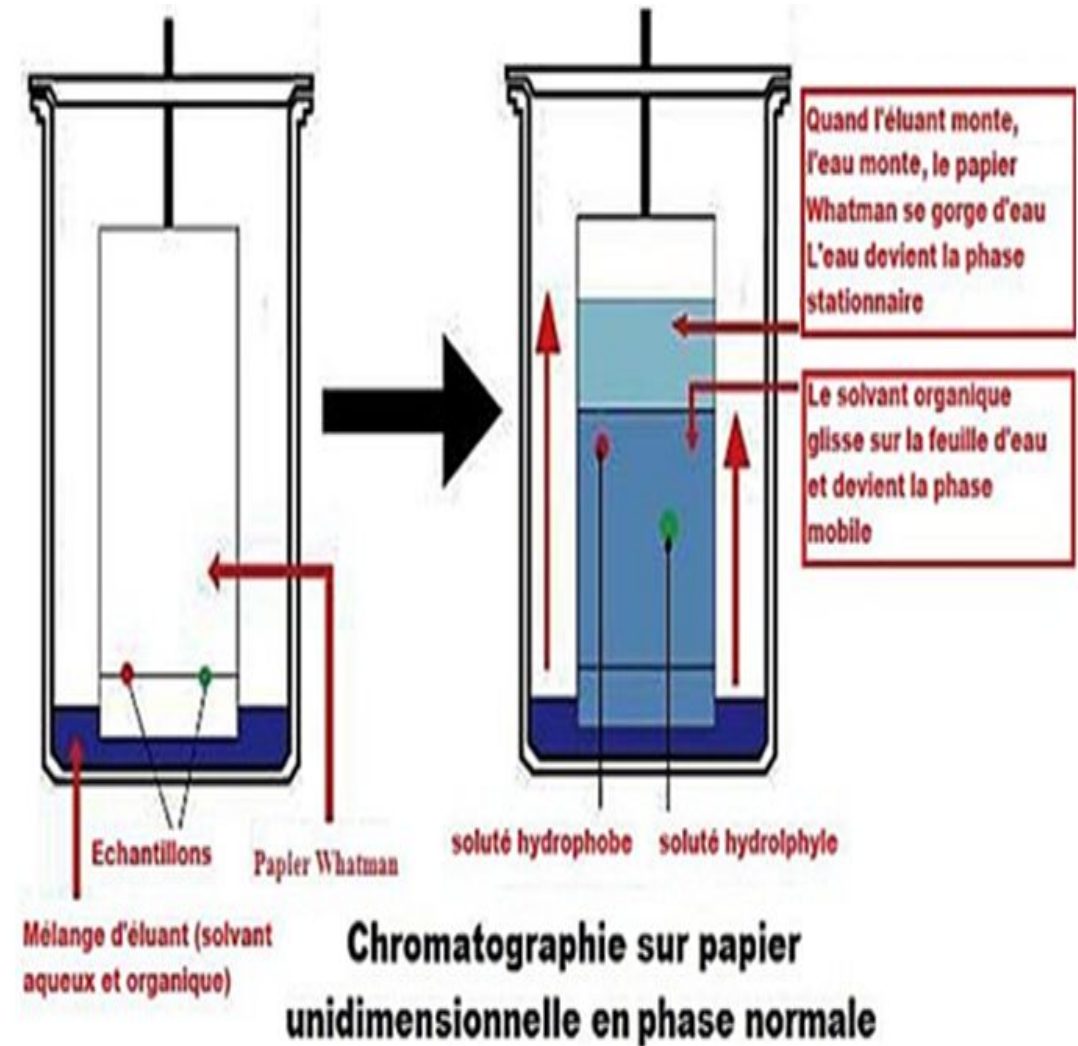
- ❑ Méthodes basées sur la solubilité
 - Chromatographie sur Papier
 - Chromatographie sur Couche Mince
 - Chromatographie en phase gazeuse

- ❑ Méthodes basées sur la charge
 - Electrophorèse
 - Chromatographie échangeuse d'ion

- ❑ HPLC

I-8-Méthodes d'étude des Acides aminés

- ❑ Chromatographie sur papier
- ❑ Partage entre «**phase hydrophile**» et
«**phase hydrophobe**».
- ❑ Migration par capillarité: Les Aa hydrophobes migrent le plus
- ❑ Coloration par la ninhydrine
- ❑ L'identification des différents Aa du mélange se fait par comparaison avec des témoins, en calculant le R_f (rapport au front) de chaque soluté, ou le R_t (rapport à un témoin



❑ Chromatographie sur couche mince (CCM)

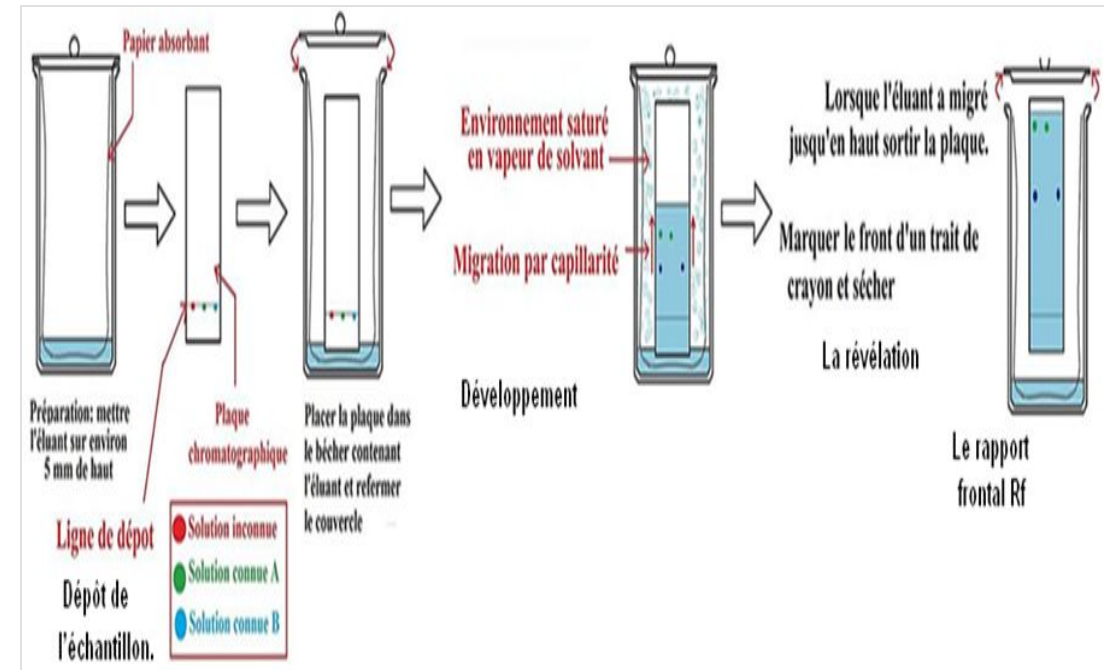
Phase stationnaire: eau dans la couche mince de gel

Phase mobile: solvant

Pour caractériser les composés = rapport:
distance parcourue par le soluté / distance parcourue par le solvant.

Si soluté soluble dans la phase stationnaire = R_F faible

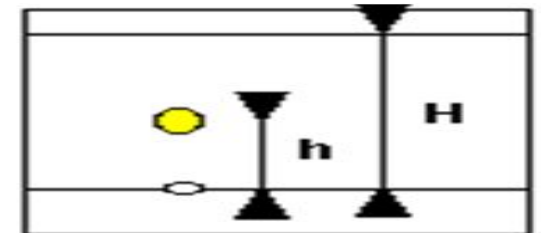
Si soluté soluble dans la phase mobile = R_f vers 1.



front du solvant

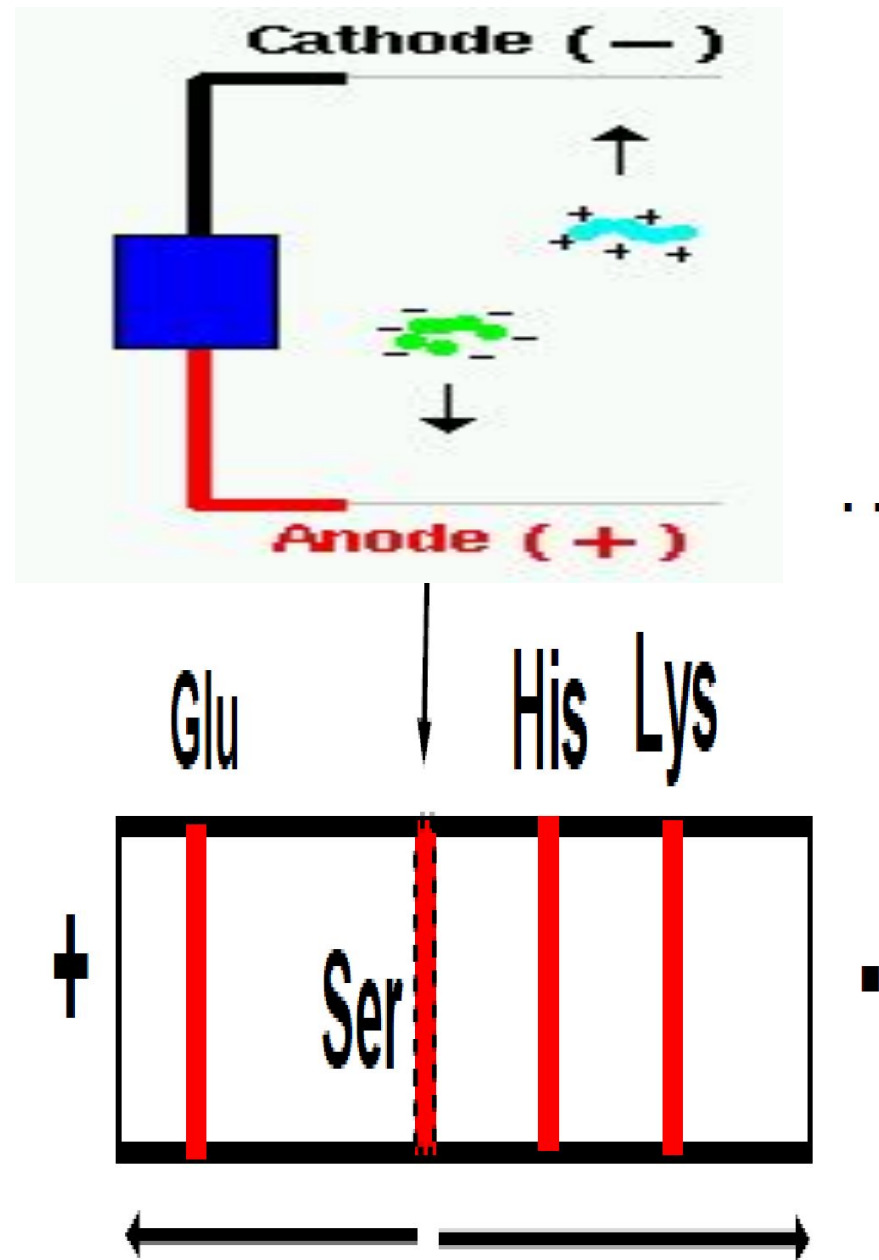
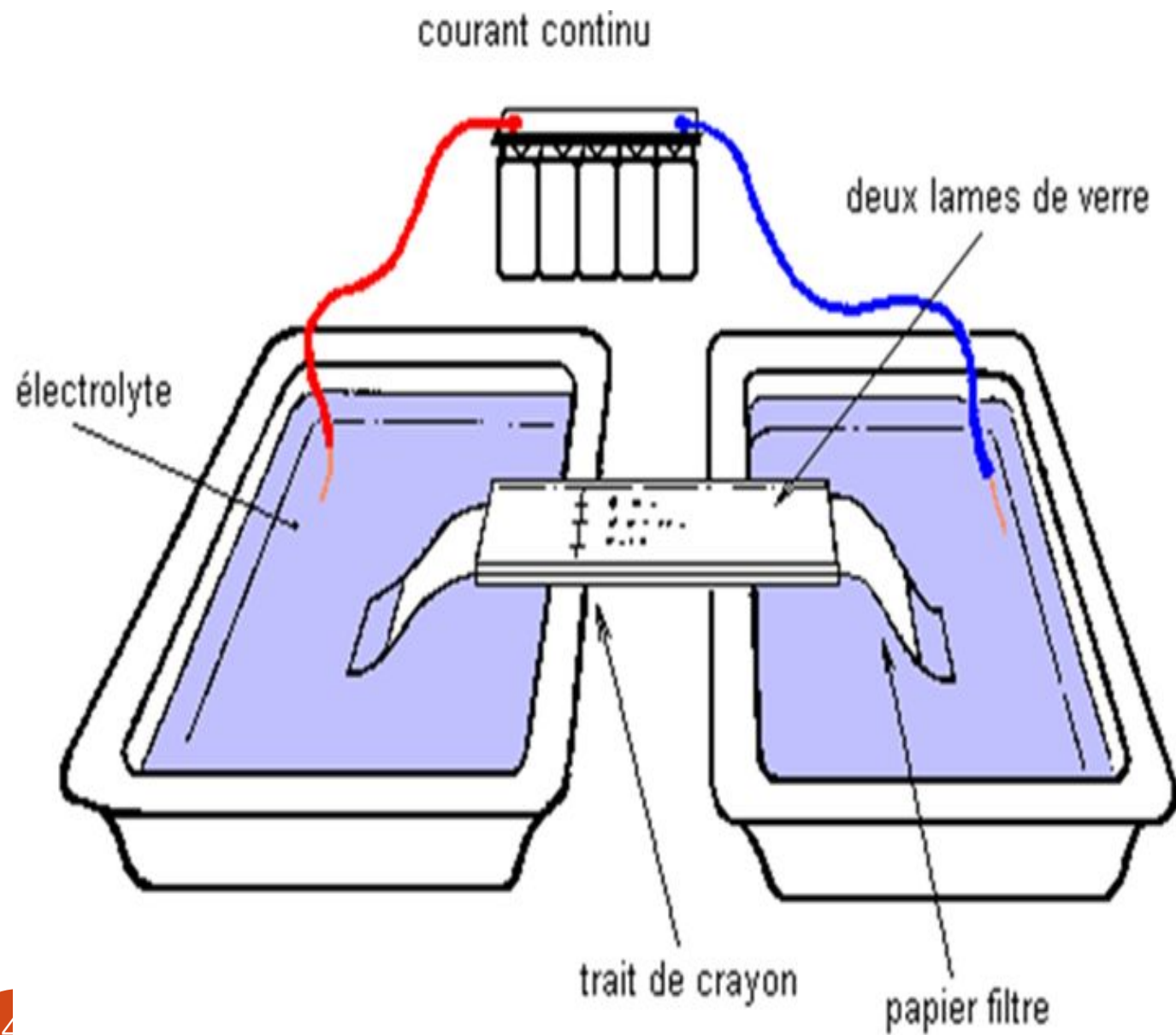
$$R_f = h/H$$

ligne de dépôt



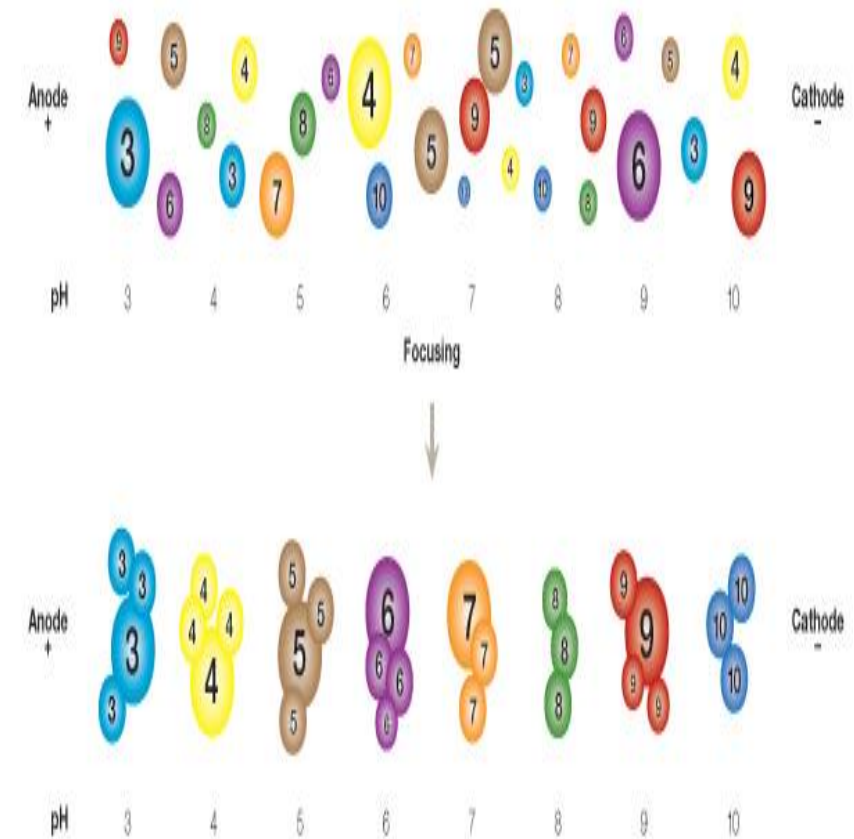
❑ Electrophorèse

- ❑ À un pH donné, les AA chargées électriquement peuvent exister en solution comme **cations (+)** ou **anions (-)**.
- ❑ Un dépôt de l'acide aminé est placé au milieu du papier absorbant qui est humecté par une solution tampon.
- ❑ Le papier est connecté à deux électrodes.
- ❑ Lorsque le courant électrique est établi, **les cations (chargées positivement)** se déplacent vers l'électrode négative ou **cathode (-)** et **les anions (chargées négativement)** se déplacent vers **l'électrode positive ou anode**.
- ❑ La vitesse de chaque espèce migrante dépend du pH de la solution tampon et du point isoélectrique de l'acide aminé.



□ Electrofocalisation (IEF - IsoElectric Focusing)

- La migration est effectuée dans un gradient de pH; chaque Aa migre jusqu'à l'endroit où le pH est égal à son pHi.
- Le gradient de pH est généré par des ampholytes, molécules amphotères de synthèse introduites dans le gel au moment de sa fabrication.
- Ces molécules migrent rapidement dans le gel jusqu'à atteindre une zone où leur charge devient nulle. Elles ont alors une distribution statistique telle qu'elles génèrent un gradient de pH sensiblement linéaire le long du gel



- ❑ Chromatographie liquide sur colonne
- ❑ Chromatographie en phase gazeuse
- ❑ La chromatographie d'échange d'ions
 - ❑ Séparation basée sur la propriété d'échange d'ions,
 - ❑ La phase stationnaire (colonne) comporte des groupements ionisés (+ ou -) fixes.
 - ❑ Les ions retenus au voisinage des charges fixes sont échangeables avec les ions présents dans la phase mobile.

HPLC: High Performance liquid chromatography

Principe

- Le mélange d'Aa à analyser est poussé par un liquide (phase mobile) dans une colonne remplie de "grains" de très petite taille (phase stationnaire).
- La phase mobile est poussée par une pression élevée (grâce à des pompes à haute pression).
- Diminution du temps nécessaire de séparation des composants du mélange.
- Meilleure séparation des composants.
- Les pics obtenus sont plus étroits , bien séparés (meilleurs résolution)

High performance liquid chromatography

