

## LES PROTEINES :

### D) Introduction :

Les protéines peuvent être composées d'une ou de plusieurs chaînes d'acides aminés (qui ne sont pas ramifiées mais bien associées) et en général, elles comportent plus de 100 acides aminés. Elles représentent 50 % du poids sec d'une cellule et l'azote représente 16 % de leur masse.

On peut distinguer selon leurs compositions les holoprotéines qui ne sont composées que d'acides aminés des hétéroprotéines possédant une partie prosthétique (non protéique telle que l'hème de l'hémoglobine).

De plus, on peut également distinguer selon leurs formes les protéines fibreuses ou scléroprotéines des protéines globulaires ou sphéroprotéines.

La synthèse des protéines se fait dans le RE par la traduction de l'ARNm (il faut noter l'importance du second nucléotide du codon qui définira l'hydrophobie et la polarité : si on a un T (ou U) en seconde position, l'acide aminé sera en général hydrophobe alors que si on a un A ou un G en seconde position, l'acide aminé sera en général hydrophile).

Elles pourront ensuite subir des modifications post traductionnelles :

les glycosylations donneront des glycoprotéines : on réalise une fixation enzymatique de chaînes glucidiques ramifiées sur la chaîne peptidique en cours de synthèse (sur l'asparagine, c'est une N-glycosylation alors que sur une sérine ou thréonine, c'est une O-glycosylation). Cela interviendra dans le trafic intra cellulaire de la protéine en synthèse et dans des interactions moléculaires et phénomènes de reconnaissance comme anticorps/antigène.

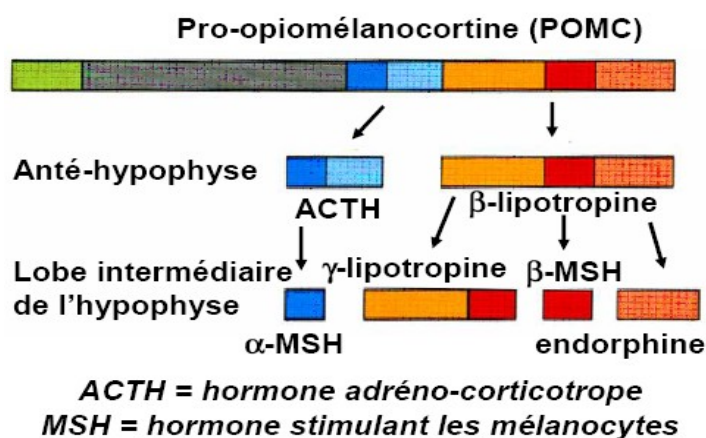
Les phosphorylations peuvent se faire sur les tyrosine, sérine et thréonine et elles régulent l'activité biologique de la protéines comme dans le cas des enzymes.

Les clivages comme les protéines excrétées dont le peptide signal est clivé ou la pro opiomélanocortine (POMC).

En effet, POMC est clivée dans l'antéhypophyse en ACTH et en  $\beta$  lipotropine.

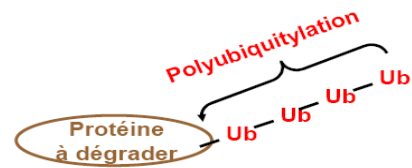
Dans le lobe intermédiaire de l'hypophyse, l'ACTH deviendra  $\alpha$  MSH et la  $\beta$  lipotropine sera clivée en  $\gamma$  lipotropine,  $\beta$  MSH et en endorphine.

Ces clivages permettent une économie des gènes : dans ce cas un même gène codent pour 6 hormones.



La dégradation des protéines peut être extra cellulaire : dans ce cas, elle sera peu régulée et elle se fera par des protéases plasmatiques par exemple.

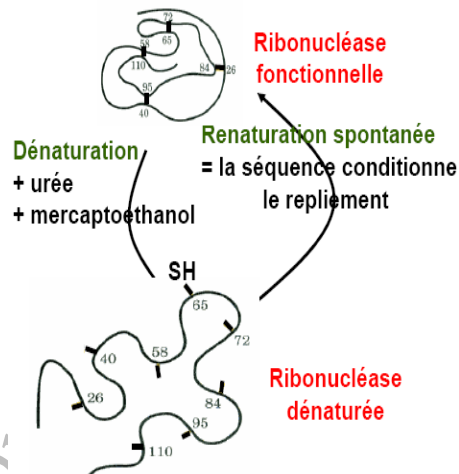
Cependant, elle peut également être intra cellulaire : dans ce cas, il y aura une régulation très précise se faisant par exemple grâce à des signaux de dégradation par l'ubiquitine. Le signal d'ubiquitination est de 76 acides aminés et la protéine à dégrader le sera par le protéasome.



Toutes les activités cellulaires sont associées à des protéines. Celles ci peuvent donc avoir un rôle physiologique comme pour les protéines de support, les enzymes, les transporteurs, les protéines de stockage, les anticorps, les protéines contractiles, les hormones... ou bien un rôle pathogène comme dans les maladies génétiques (mutations) et certaines maladies infectieuses (par des prions, ou des toxines).

## II) La structure primaire :

La structure primaire correspond à la séquence en acides aminés. Cela va ensuite conditionner le repliement de la protéine (par exemple, il y a renaturation spontanée de la ribonucléase après rupture des ponts disulfures par dénaturation par l'urée ou le mercaptoéthanol).



## III) La structure secondaire :

La définition générale peut être que la structure secondaire est le premier degré de complexité dans l'espace d'une chaîne peptidique.

Plus précisément, elle correspond à la répétition d'une orientation spécifique entre deux acides aminés successifs le long de la chaîne protéique. Cette orientation spécifique sera déterminée par les angles phi et psi. Ces angles seront constants tout le long de la structure secondaire mais ils peuvent être modifiés, dans le cas de phosphorylations par exemple.

On peut noter que toutes les protéines ne possèdent pas de structures secondaires.

Il y a un nombre assez limité de structures secondaires différentes :

Les hélices alpha (et hélices pi qui en sont une variante) et les feuillets plissés bêta sont les plus répandues mais il y a également les hélices de tropocollagène.

## A) L'hélice alpha :

L'hélice alpha est une hélice droite dont les chaînes latérales seront orientées vers l'extérieur.

La distance projetée entre deux carbones alpha consécutifs est de 1,5 Å.

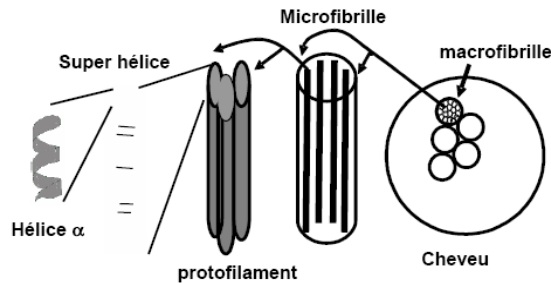
La périodicité de l'hélice alpha est de 5,4 Å soit 3,6 acides aminés par tour de spire.

En dehors des liaisons peptidiques, il n'y a pas de liaisons covalentes mais il existe des liaisons hydrogènes intrachânes entre le H d'un acide aminé et le O de l'acide aminé d'en dessous (soit 4 acides aminés plus loin dans la séquence primaire).

Les acides aminés stabilisant l'hélice alpha sont la leucine, la phénylalanine et le tryptophane grâce à leurs interactions hydrophobes.

Les acides aminés déstabilisant l'hélice alpha sont les diacides et les dibasiques à cause de leurs charges ainsi que la valine, l'isoleucine et la thréonine qui sont substituées en bêta. Il y a également la proline qui va carrément entraîner une rupture de l'hélice à cause de sa chaîne latérale cyclisée.  
Exemple d'hélice alpha : la kératine alpha.

La kératine alpha est une protéine de structure dans le cheveu qui est très riche en hélices alpha. C'est tout d'abord une hélice alpha (hélice droite) qui va s'associer à une autre hélice alpha droite grâce à des ponts disulfures formant une super hélice gauche. Plusieurs super hélices gauches donneront un protofilament, plusieurs protofilaments donneront une microfibrille, plusieurs microfibrilles donneront une macrofibrille et plusieurs macrofibrilles donneront un cheveu (et plusieurs cheveux donneront une belle chevelure soyeuse)



## B) Les feuillets plissés bêta :

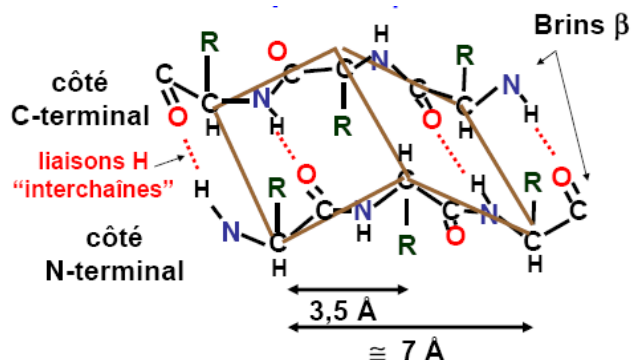
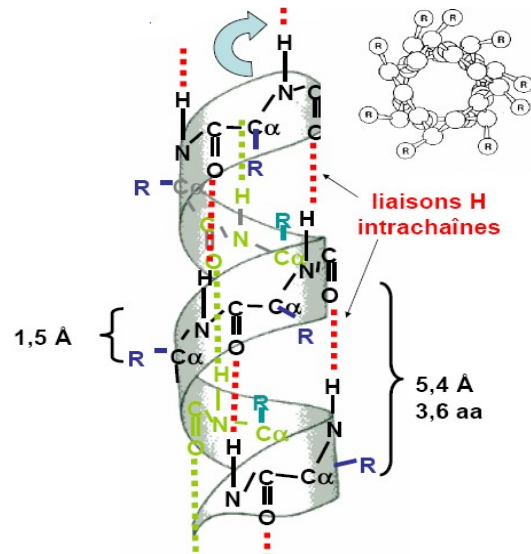
Un brin bêta ne pouvant être stable s'il est isolé, deux brins s'associeront grâce à des liaisons hydrogènes interchaînes (entre H et O) pour se stabiliser. Ils peuvent s'associer de façon parallèle mais ils seront plus stables s'ils sont associés de façon antiparallèle.

On peut noter qu'un feuillet bêta peut en fait être constitué d'un seul brin en épingle à cheveux.

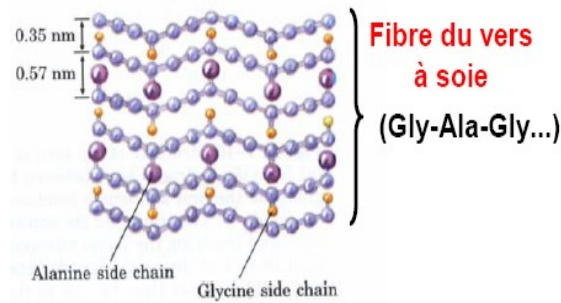
La distance projetée entre deux carbones alpha consécutifs est de 3,5 Å (c'est donc une structure très étirée).

La périodicité du feuillet bêta est de 7 Å.

Les acides aminés stabilisant les feuillets bêta sont les petits acides aminés hydrophobes qui sont flexibles et insolubles.



Plusieurs feuillets plissés bêta peuvent s'empiler comme dans le cas de la fibroïne de la soie (la fibre du vers à soie avec Gly-Ala-Gly...). Tout cela sera stabilisé par des interactions hydrophobes.



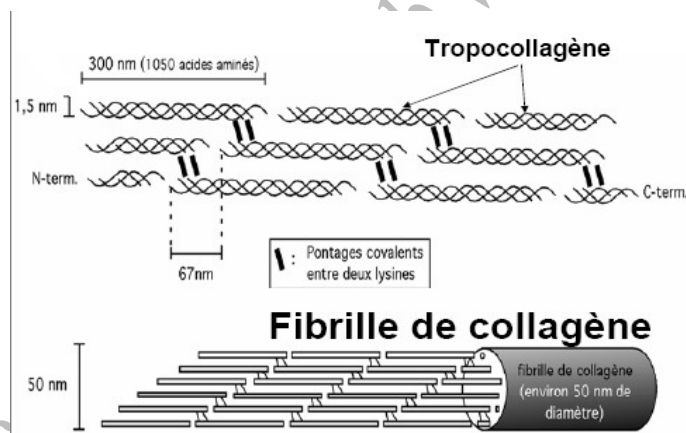
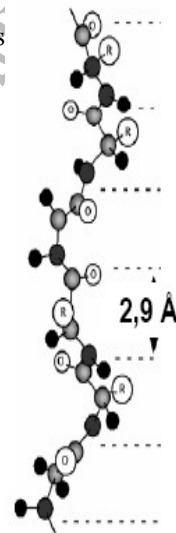
### C) Les hélices de tropcollagène (type I) :

On a tout d'abord une hélice gauche de 1050 acides aminés formée par la répétition de 3 acides aminés par tour de spire qui sont la glycine, la proline et le troisième est variable. Leur structure secondaire est plus étirée que celle des hélices alpha mais moins que celle des feuillets plissés bêta.

On peut noter que c'est le seul cas où la proline ne cause pas de problème...

Il n'y a pas de liaisons hydrogènes intrachaînes mais chaque hélice gauche sera associée à deux autres hélices gauches par des liaisons hydrogènes interchaînes (entre le CO d'une glycine et le NH d'une glycine d'une autre hélice) formant ainsi le tropocollagène. Le tropocollagène est donc une triple hélice qui sera en fait une hélice droite.

Plusieurs molécules de tropocollagène peuvent s'associer par des liaisons covalentes sur leurs lysines formant ainsi une fibrille de collagène.

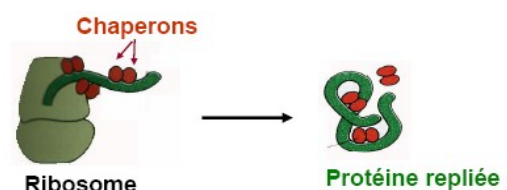


### IV) La structure tertiaire :

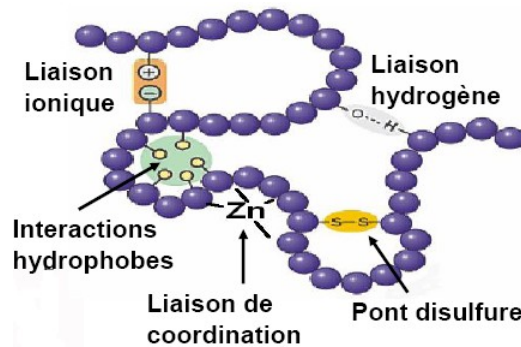
La structure tertiaire correspond aux repliements de la chaîne protéique sur elle-même. Ces repliements sont conditionnés par la séquence primaire de la protéine.

Seules les protéines globulaires ont une structure tertiaire.

Les repliements de la protéines sont facilités au cours de la synthèse protéique par des protéines dites chaperons qui s'en iront une fois que la protéine est correctement placée.



Il y aura ensuite stabilisation de la structure tertiaire par diverses liaisons (faibles ou covalentes) comme des liaisons ioniques, liaisons hydrogènes, interactions hydrophobes, liaisons de coordination (comme les doigts de zinc), ponts disulfures...

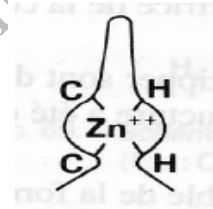


La structure tertiaire des protéines définit des unités de plicatures qui correspondent à des "modules" ou domaines fonctionnels que l'on trouve sur des protéines différentes (il s'agit donc d'une séquence ancestrale qui s'est dupliquée et diversifiée).

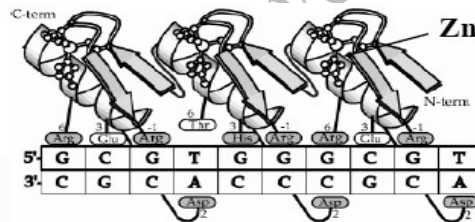
Exemples de domaines fonctionnels :

**. Les doigts de zinc des facteurs de transcription :**

Ils possèdent deux brins bêta et une hélice alpha (soit une trentaine d'acides aminés) stabilisés par le zinc (qui permet la coordination entre deux cystéines et deux histidines).



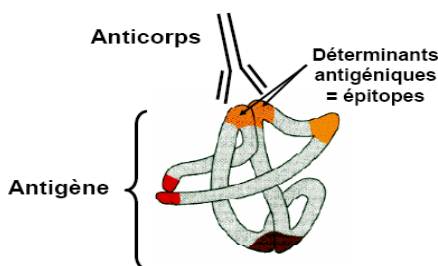
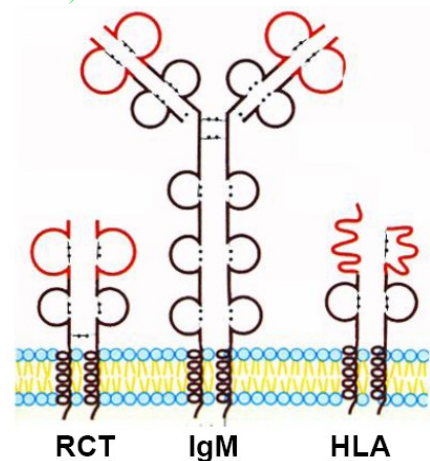
C'est l'hélice alpha qui sera en contact avec l'ADN grâce à des liaisons hydrogènes entre un acide aminé et trois ou quatre paires de base (on a donc en gros, un doigt de zinc pour un triplet de nucléotides).

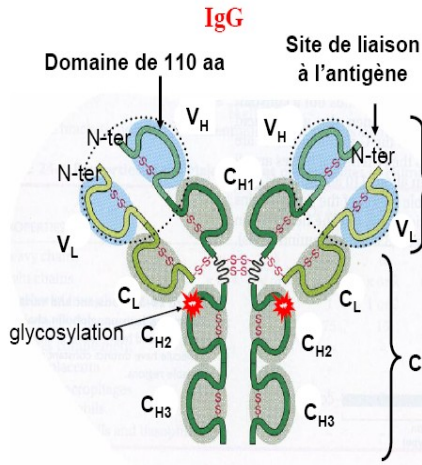


**. La superfamille des immunoglobulines (ou anticorps, c'est pareil :-P) :**

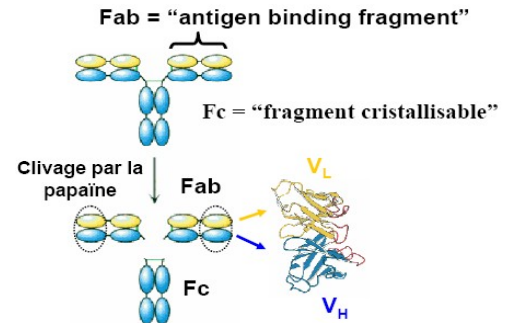
Ce sont des protéines présentant différents domaines (douze en tout) d'une centaine d'acides aminés chacun stabilisés par des ponts disulfures et formant des feuillets plissés bêta. Ces protéines sont impliquées dans la défense immunitaire (sans blague !). Il y a par exemple les RCT, les IgM et les HLA mais je crois qu'on s'en fout en fait...

Les anticorps sont les effecteurs de la réponse humorale (dans le sang) spécifique. Ils se situent à la surface des lymphocytes B et sont sécrétés dans le sang par les plasmocytes issus de la différenciation des lymphocytes B dans les ganglions lymphatiques. Ils pourront reconnaître les antigènes.





La structure des anticorps est au moins une structure en Y comme c'est le cas de l'IgG.  
 On distingue deux chaînes lourdes que l'on note H et deux chaînes légères que l'on note L.  
 Dans chaque chaîne légère, il y a un domaine variable en N ter (noté VL) et un domaine constant en C ter (noté CL) et dans chaque chaîne lourde, il y a un domaine variable en N ter (noté VH) et trois domaines constants en C ter (notés CH1, CH2 pouvant être glycosylé de façon post traductionnelle et CH3). Les domaines sont stabilisés par des ponts disulfures inter et intra chaîne.



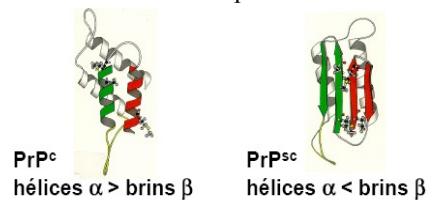
Lorsque l'on clive l'immunoglobuline par la papaïne, on obtient trois fragments :

- Deux fragments Fab qui sont les antigen binding fragment et qui correspondent aux branches du Y. Leurs extrémités N ter constituent le site de reconnaissance de l'antigène, c'est les parties variables des chaînes lourdes et légères. La séquence en N ter du Fab variera donc selon l'antigène.
- Un fragment Fc ou fragment cristallisable qui correspond au tronc du Y. Il permettra l'élimination de l'antigène par activation d'enzymes plasmatiques ou par activation de cellules tueuses de cellules exprimant l'antigène.

Les protéines prions sont des protéines responsables de la maladie de la vache folle : en effet, l'accumulation d'une protéine pathogène PrP(sc) qui diffère juste par sa conformation d'une protéine normale PrP(c) entraîne la maladie.

Pour la protéine normale (PrP ou PrP(c)), on trouve beaucoup d'hélices alpha et peu de brins bêta.

Pour la protéine pathogène (PrP(sc)), les hélices alpha sont en nombre inférieur aux brins bêta ce qui semble lui donner une très grande résistance.

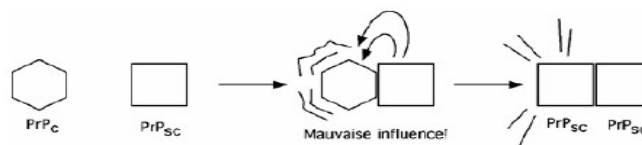


Cela marque la fin de la règle : une structure primaire entraîne une structure tertiaire puisque ces deux protéines ont la même structure primaire mais des structures tertiaires différentes.

De plus on peut noter que ces protéines peuvent être infectieuses :

PrP(c) + PrP(sc) --> 2 PrP(sc) (c'est le principe de "mauvais oeil").

Les protéines prions peuvent tout de même également avoir des rôles physiologiques dans le cycle cellulaire, dans l'embryogenèse, dans l'apoptose...



## **V) La structure quaternaire :**

La structure quaternaire est la formation d'agrégats protéiques non covalents (liaisons faibles comme des interactions hydrophobes, des liaisons ioniques, des liaisons hydrogènes...) dont les sous unités sont souvent homologues ou identiques (complémentaires ou deux à deux).

L'unité structurale sera le monomère (sachant que le protomère sera quant à lui la plus petite sous unité fonctionnelle).

La structure quaternaire permet une diminution du risque d'erreur lors de la synthèse de la protéine (il vaut mieux plusieurs protéines identiques plutôt qu'une seule grande chaîne), l'économie de l'ADN (c'est un peu pareil) ainsi qu'une diversité fonctionnelle (cas de l'allostérie).

*Ce document ainsi que l'intégralité des cours de P1 sont disponibles à l'adresse suivante :*

*<http://coursplbichat-larib.weebly.com/index.html>*