

LES PROTEINES

Généralités

Protéine : macromolécule constituée d'**acides aminés** unis entre eux pas une liaison **covalente** : **la liaison peptidique**.

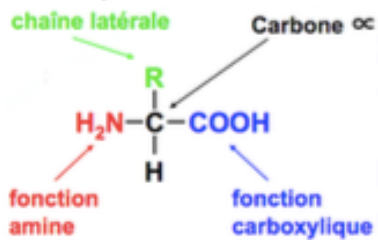
Les protéines ont différentes fonctions : **d'hormones, d'enzymes, de récepteurs, d'anticorps, de canaux membranaires** ou encore de **structures** (kératine pour cheveux et ongles).

Les Acides Aminés

Les AA sont les éléments constitutifs des protéines. Leur enchainement **spécifique**, codé par le **code génétique**, détermine la structure primaire de la protéine. On considère qu'il existe **20** acides aminés qui composent les protéines.

On nomme les AA selon leur **nom, abréviation** ou leur **lettre associée** (**BAC ++**)

Structure



- Groupement **Amine** (**-NH₂**)
- Groupement **Carboxyle** (**-COOH**)
- Groupement **Hydrogène** (**-H**)
- Chaîne **latérale R**

Masse moléculaire moyenne : 110 Da.

Les 4 groupements liés au Carbone **alpha** étant différents, ce carbone est donc **asymétrique**.

Exception : la **glycine** a pour chaîne latérale un atome d'hydrogène → il s'agit du seul acide aminé ne possédant pas de carbone asymétrique.

Les AA naturels sont donc des **acides alpha**. Un acide aminé avec un Cα asymétrique existe sous deux formes **énantiomères** (ou stéréo-isomères de configuration) :

→ une forme **L**, la **SEULE** forme exprimée dans l'organisme.

→ une forme **D**, **très rare dans la nature**. Les AA de forme D apparaissent lors de changements post-traductionnels et ne sont **JAMAIS** inclus dans la structure primaire des protéines.

Tableau des 20 acides aminés protéinogènes (**BAC ++**)

Glycine	Gly	G
Alanine	Ala	A
Valine	Val	V
Leucine	Leu	L
Isoleucine	Ileu	I
Méthionine	Met	M
Proline	Pro	P
Phénylalanine	Phe	F
Tryptophane	Trp	W

acides aminés non polaires

Aromatique

Sérine	Ser	S
Thréonine	Thr	T
Tyrosine	Tyr	Y
Asparagine	Asn	N
Glutamine	Gln	Q
Cystéine	Cys	C
Aspartate	Asp	D
Glutamate	Glu	E
Histidine	His	H
Lysine	Lys	K
Arginine	Arg	R

acides aminés polaires

Non-chargé

-

Chargé

+

Classification des Acides aminés

Il existe une classification des acides aminés selon leur chaîne latérale.

- Les chaînes latérales **polaires** sont **hydrophiles** augmente la **solubilité** de la protéine. Les groupements polaires sont essentiellement situés à **la surface** des protéines hydrosolubles (en interaction avec l'eau).
- A l'inverse, les chaînes latérales **apolaires** sont **hydrophobes**, plutôt à **l'intérieur**.

Les Acides aminés polaires

Parmi les AA polaires, on distingue ceux dont la chaîne latérale est chargée **négativement**, **positivement** et **non chargée à pH physiologique** (pH=7). Il est nécessaire de les distinguer afin d'expliquer la **conformation** de la protéine.

AA polaire chargé négativement – à pH physiologique

La chaîne latérale possède une fonction **carboxyle** (**-COOH**). Elle est **donneuse** de protons.

Nom	Abréviation	Lettre associée
Aspartate	Asp	D
Glutamate	Glu	E

AA polaire chargé positivement + à pH physiologique

La chaîne latérale possède une fonction **amine** (**-NH₂**). Elle **accepte** les protons.

Nom	Abréviation	Lettre associée
Histidine	His	H
Lysine	Lys	K
Arginine	Arg	R

→ Un **pont salin** (liaison ionique) peut-être créé entre une charge négative (**D,E**) et positive (**H,K,R**) pour stabiliser la protéine.

AA polaire non chargé à pH physiologique

La chaîne latérale n'est pas chargée à pH physiologique mais peut être impliquée dans une **liaison hydrogène**.

* Propriétés des AA polaires non-chargés à pH=7 *

Les groupements **hydroxyles** (**S,T,Y**) ont la possibilité d'être **phosphorylé** (ajout d'un groupement phosphate) -> **Rôle dans la régulation des voies métaboliques**.

Les groupements **thiols** (**C**) peuvent former une liaison covalente = **pont disulfure** avec une autre cystéine. Elle peut se faire entre deux protéines: **pont inter-chaîne** ou à l'intérieur d'une protéine : **pont intra-chaîne**.

Les Acides aminés apolaires

Il existe **deux** groupes d'Acides aminés **apolaires** :

Les **aliphatiques**

Nom	Abréviation	Lettre associée
Glycine	Gly	G
Alanine	Ala	A
Valine	Va	V
Leucine	Leu	L
Isoleucine	Ile	I
Méthionine	Met	M
Proline	Pro	P

Les **aromatiques**

Nom	Abréviation	Lettre associée
Phénylalanine	Phe	F
Tryptophane	Try	W

NB : La tyrosine est également un AA aromatique, mais polaire.

Les acides aminés apolaires sont **hydrophobes** et se rapprochent entre eux pour former une **poche hydrophobe** (moyen non covalent fort de stabilisation de la protéine).

Les Acides aminés essentiels

Les **8** acides aminés essentiels proviennent **UNIQUEMENT** de l'alimentation, car **non synthétisés par le corps humain**. **Ils sont tributaires de l'apport exogène.**

Il s'agit de la **Leucine** (L); **Thréonine** (T); **Lysine** (K); **Tryptophane** (W); **Phénylalanine** (F); **Valine** (V); **Méthionine** (M); **Isoleucine** (I).

→ Comment s'en souvenir ? (**BAC ++**)

Le Très Lyrique Tristan Fait Vachement Méditer Iseult

! **ATTENTION** !, l'Arginine (**R**) et l'Histidine (**H**) sont essentiels chez l'enfant **uniquement**.

La liaison peptidique

Deux acides aminés peuvent se **condenser** pour donner lieu à un **dipeptide**. Le **COO⁻** de l'AA en **amont** réagit avec le **NH₃⁺** en **aval** pour former une **liaison amide/peptidique** de longueur **1,32 Angstrom = 0.132 nm** avec **perte d'une molécule d'eau**.

→ La lecture d'une protéine s'effectue en « **N-terminale C-terminale** », on retrouve aux extrémités de la protéine une fonction **NH₃ libre** pour le premier acide aminé et une fonction **COOH libre** pour le dernier acide aminé. L'allongement d'une protéine se fait **toujours** du côté **C-terminale**.

Description

→ La liaison peptidique est à la **base** de la structure primaire de la protéine (= enchaînement linéaire des acides aminés). Elle **prédispose à la structure tridimensionnelle** et ainsi, à la **fonction biologique** de la protéine **=/= définit directement**.

Agencement des AA

→ L'agencement des acides aminés est strictement codé par le code génétique. **Toute modification ou altération de lecture du code génétique aboutit à une protéine anormale à l'origine de maladie génétique.**

→ L'agencement des acides aminés est fonction des chaînes latérales et des **interactions** qu'elles exercent entre elles. Les chaînes latérales sont en configuration « **TRANS** ».

Exception : la proline. Sa chaîne latérale forme un **hétérocycle** avec le groupement NH₃. Cela fait basculer de 90° la séquence NH₃-C-COOH → lorsqu'une proline est impliquée dans une liaison peptidique, elle sera en configuration « **CIS** ».

La liaison peptidique implique une **rigidité** du squelette des acides. **La seule mobilité possible est donnée à une rotation de la chaîne latérale.**

A savoir ! Il n'y a que 20 AA codés par le génome, mais **300 AA supplémentaires non codés par le génome** dans les cellules, dont on distingue des AA inclus dans une protéine modifiées après la traduction et non inclus (jamais) dans une protéine.

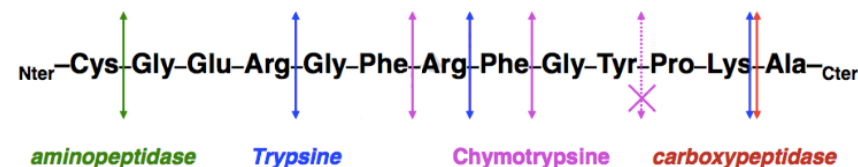
La Protéolyse

Certaines enzymes ont la spécificité de dégrader des protéines : c'est l'**hydrolyse enzymatique**. On parle de **peptidases**. Produites par le pancréas **exocrine**, **elles dégradent les protéines en acides aminés** (=protéolyse) dans la lumière intestinale afin de permettre l'absorption de ces derniers.

→ Il y a deux types de peptidases : **(BAC ++)**

Exopeptidases : coupent la protéine « comme un saucisson », un acide aminé après l'autre en partant d'une extrémité (N-ter ou C-ter). Selon l'extrémité à laquelle l'exopeptidase agit on retrouve : → les **aminopeptidases** (N-ter)
→ **carboxypeptidases** (C-ter)

Endopeptidases : coupent à l'intérieur de la séquence protéique lorsqu'elles reconnaissent un acide aminé spécifique. Parmi les endopeptidases, on retrouve la **trypsine** : coupe la liaison peptidique du côté C-ter des **lysines** (K) et des **arginines** (R), et la **chymotrypsine** : coupe la liaison peptidique du côté C-ter des acides aminés aromatiques, qui sont : **tyrosine** (Y), **phénylalanine** (F) et **tryptophane** (W).



→ **Attention, la présence d'une proline en C-ter inactive les peptidases.**

L'organisation spatiale des protéines

Il existe successivement **4** niveaux d'organisation :

Structure primaire	→ Enchaînement linéaire des acides aminés
Structure secondaire	→ Formation de structures régulières, récurrentes et stabilisées par des liaisons hydrogènes
Structure tertiaire	→ Ensemble des conformations tridimensionnelles de la protéine → Acquisition de la fonction biologique
Structure quaternaire	→ Association (facultative) de plusieurs protéines entre elles

UNE PROTEINE SE REPLIE POUR DEUX RAISONS :

→ **chimique** (conférer un niveau énergétique le plus thermodynamiquement favorable)

→ **biologique** (conférer sa fonction).

Structure primaire (I)

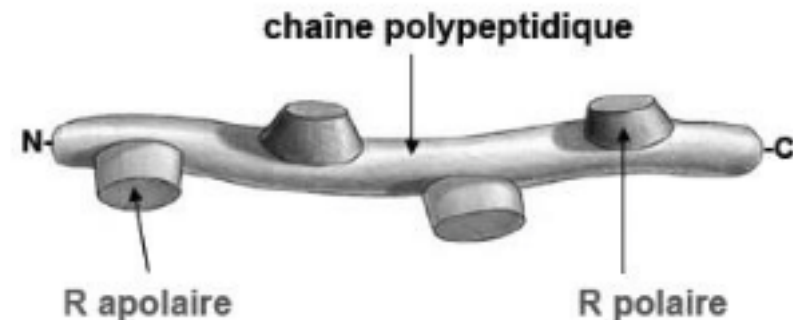
→ Séquence **linéaire** d'AA codés par le code génétique, reliés entre eux par des liaisons covalentes/polypeptidiques.

→ Il s'agit d'une **structure thermodynamiquement défavorable**.

→ Structure **sans fonction biologique** mais qui détermine la structure finale de la protéine et **donne des indications** sur les structures II/III/IV.

Une même séquence peut se retrouver dans des structures secondaires et tertiaires différentes.

→ A ce niveau organisationnel, les AA mettent leurs chaînes **polaires** vers **l'extérieur** de la protéine, et leurs chaînes **apolaires** vers **l'intérieur** (=poche hydrophobe).



Pourquoi ? La molécule majoritaire dans la cellule est l'eau. Les propriétés d'hydrophobie des molécules régissent donc leur interaction avec l'eau.

Structure secondaire (II)

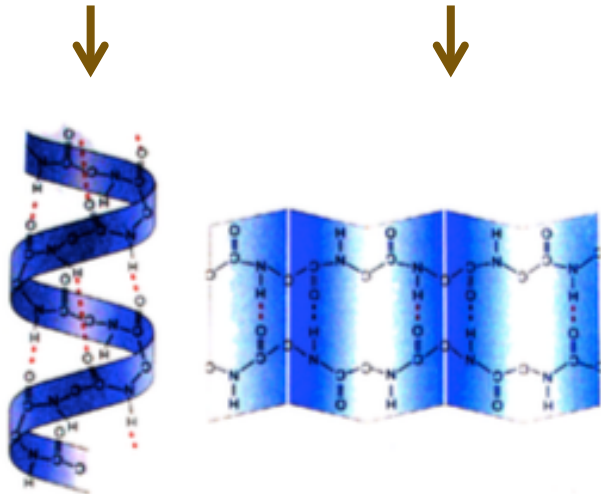
La structure tridimensionnelle de la protéine dépend de l'arrangement des acides aminés.

→ Passage d'une structure non organisée vers une **structure organisée**.

→ Obtention d'une configuration spatiale de **niveau énergétique minimal**.

Les différents arrangements ont lieu dans le **cytoplasme**, impliquent **des interactions spécifiques entre les différents acides aminés** et peuvent impliquer des **protéines chaperonnes** (= protéines qui aident au repliement des protéines).

La structure secondaire est **locale, non linéaire**, formée et stabilisée par des **liaisons hydrogènes** et décrit des **motifs répétitifs** dont deux sont particulièrement fréquents : l'**hélice alpha (α -hélice)** et le **feuillet bêta (feuillet- β)**.

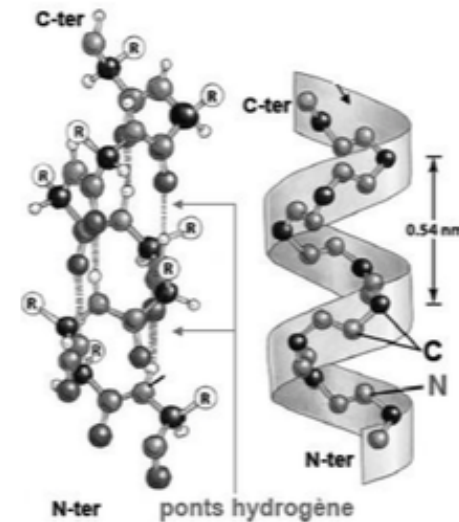


HELICE ALPHA

Enroulement **extensible** de la chaîne polypeptidique avec **projection des chaînes latérales à l'extérieur** de l'hélice afin de ne pas encombrer la structure.

Des **ponts hydrogènes** (=liaison hydrogène) stabilisent l'hélice et sont formés au niveau des liaisons peptidiques grâce aux **extrémités libres** des AA, et sont **parallèles** à l'axe de l'hélice.

Un tour d'hélice équivaut à **3,6 AA** avec un enroulement défini par **un pas à droit vers C-ter**. La structure de l'hélice peut être **perturbée** par certains AA comme la **Proline** et les **AA chargés**.



BETA

Il organise la structure en **zigzag**, le feuillet- β est constitué de **segments qui s'alignent côte à côte**. Cette structure implique des prolines pour faire des **coudes bêta**.

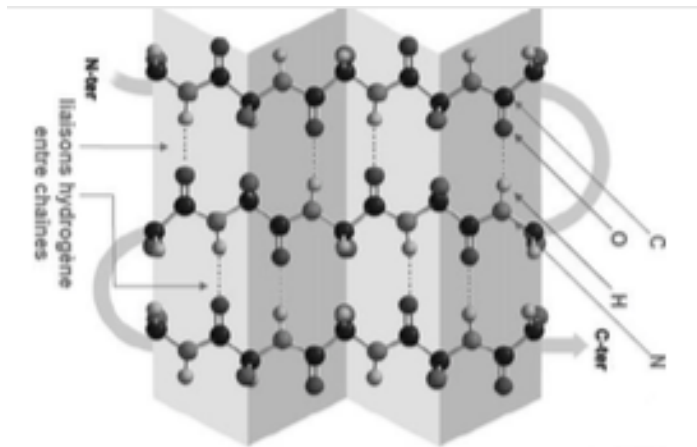
Le feuillet est stabilisé par **des liaisons hydrogènes entre 2 segments adjacents**.

Il existe 2 types de feuillet- β : **parallèle** et **antiparallèle**.

Les acides aminés **stabilisant la structure** sont la **Valine** et **Isoleucine** et au contraire, la **Lysine** la déstabilise.

→ **! Attention ! La proline est exclue de la structure (mais pas des inter-domaines).**

Le feuillet- β est typique **des protéines fibreuses**.

**COUDE BETA**

On les retrouve à la surface des protéines et ils impliquent une **proline**. Un coude bêta est extrêmement **figé** et **constitué d'un segment de 4 acides aminés**.

→ **STRUCTURE**: une **proline en position 2**, une **liaison hydrogène entre les acides aminés 1 et 4**, pas d'acides aminés apolaires (excepté la proline) et une liaison peptidique en **configuration CIS** (à cause de la proline).

Structure tertiaire (III)

La structure tridimensionnelle (**non locale**) est le **support** de la **fonction** biologique de la protéine – C'est ICI uniquement que la fonction de la protéine apparaît.

→ **Organisation** des domaines répétitifs (= organisation des structures secondaires).

→ **Ne correspond pas à la mise en place de domaines** (=/= structure secondaire).



Certaines interactions stabilisent la structure tridimensionnelle :

→ Interactions **non covalentes**:

o **Hydrophobes** (indépendantes du pH)

o **Hydrophiles** (dépendantes du pH) comme les **liaisons hydrogènes** ou les **ponts salins**.

→ Interactions **covalentes** : **ponts disulfures** entre deux atomes de soufre de deux cystéines. Ils ne sont pas obligatoirement impliqués pour stabiliser la structure tridimensionnelle.

Structure quaternaire (IV)

C'est l'étape de la **Multimérisation = oligomérisation** (= assemblage de deux ou plusieurs chaînes protéiques).

IMPORTANT : Ce niveau d'organisation n'est pas nécessaire, certaines protéines sont fonctionnelles dès le niveau tertiaire.

→ On distingue l'**homo-multimérisation** : association de 2 chaînes protéiques identiques de l'**hétéro-multimérisation** : association de 2 chaînes protéiques différentes.

Les chaînes sont stabilisées par des liaisons essentiellement **non covalentes**, et très rarement par des **ponts disulfures**.

Pathologies associées aux protéines

Anomalie de structure primaire

→ **Drépanocytose** due à une **mutation ponctuelle** du **Glutamine** en position 6 remplacé par une **Valine** dans la séquence de l'hémoglobine.

Dysfonctionnement des protéines d'assemblage

→ Maladie d'**Alzheimer**

→ Maladie de **Creutzfeld-Jacob** (à prion)

→ Maladie de **Parkinson**