

# LES PROTEINES

## Généralités

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

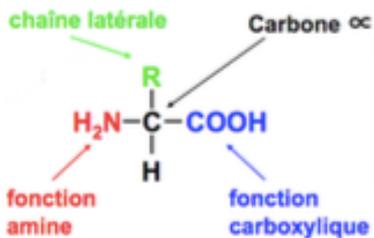
Les protéines ont différentes fonctions : **d'hormones, d'enzymes, de récepteurs, d'anticorps, de canaux membranaires** ou encore de **structures** (kératine pour cheveux et ongles).

## 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** (-NH<sub>2</sub>)
- 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 Ca 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 ++)

acides aminés non polaires	Glycine	Gly	G	Non-chargé	
	Alanine	Ala	A		
	Valine	Val	V		
	Leucine	Leu	L		
	Isoleucine	Ileu	I		
	Méthionine	Met	M		
	Proline	Pro	P		
	Phénylalanine	Phe	F		Aromatique
	Tryptophane	Trp	W		
	acides aminés polaires	Sérine	Ser		
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			

### 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** (-NH<sub>2</sub>). 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 NH<sub>3</sub>. Cela fait basculer de 90° la séquence NH<sub>3</sub>-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.

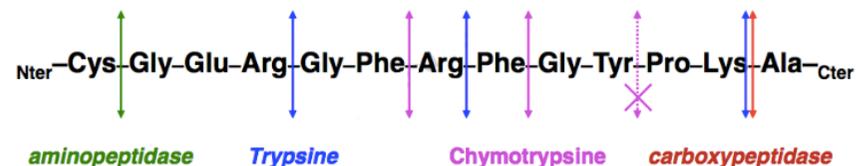
**La Protéolyse**

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 <b>primaire</b>	→ Enchaînement <b>linéaire</b> des acides aminés
Structure <b>secondaire</b>	→ Formation de structures <b>régulières, récurrentes et stabilisées</b> par des <b>liaisons hydrogènes</b>
Structure <b>tertiaire</b>	→ Ensemble des <b>conformations tridimensionnelles</b> de la protéine → Acquisition de la <b>fonction biologique</b>
Structure <b>quaternaire</b>	→ 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)

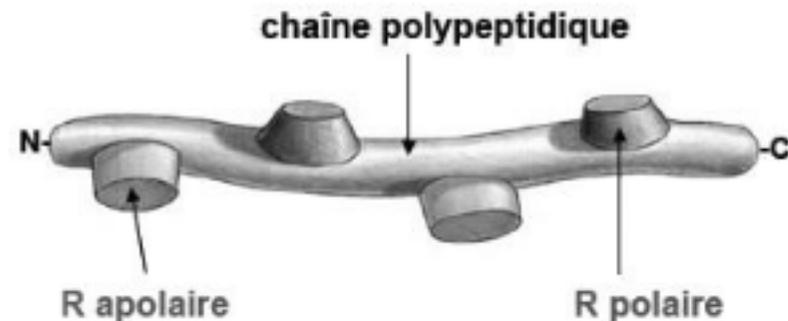
→ Séquence **linéaire** d'AA codés par le code génétique, reliés entre eux par des liaisons covalentes/polypeptidiques.

→ 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)

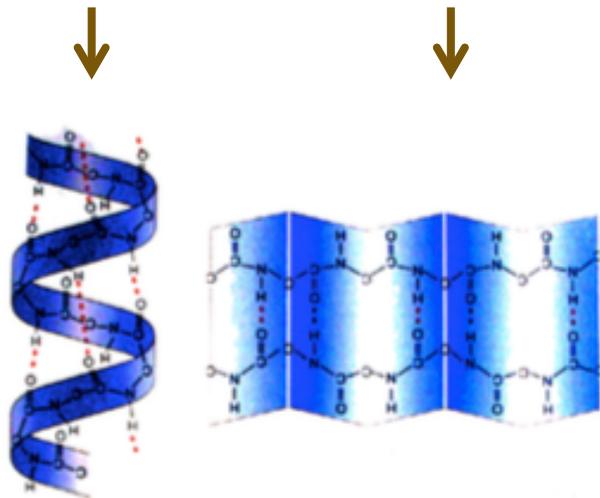
La structure tridimensionnelle de la protéine dépend de l'arrangement des acides aminés.

→ 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 ( $\alpha$ -hélice)** et le **feuillet bêta (feuillet- $\beta$ )**.

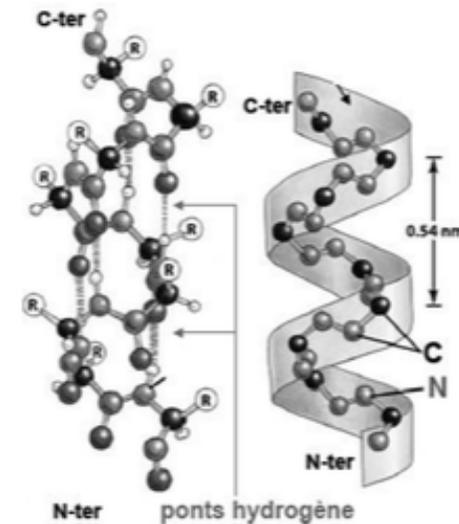


## HELICE ALPHA

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- $\beta$  est constitué de **segments qui s'alignent côte à côte**. Cette structure implique des prolines pour faire des **coudes bêta**.

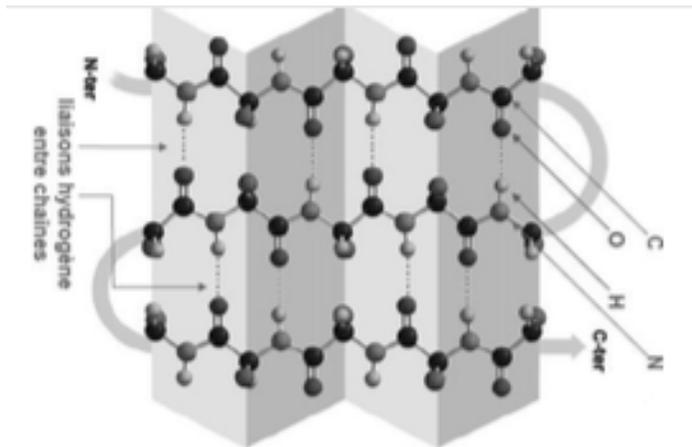
Le feuillet est stabilisé par **des liaisons hydrogènes entre 2 segments adjacents**.

Il existe 2 types de feuillet- $\beta$  : **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- $\beta$  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**.

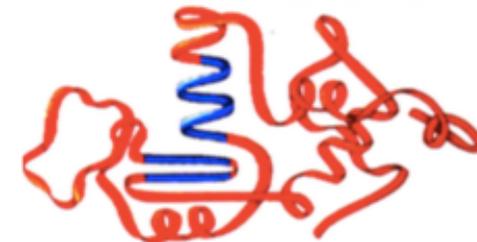
→ **STRUCTURE**: une **proline en position 2**, une **liaison hydrogène entre les acides aminés 1 et 4**, pas d'acides aminés apolaires (excepté la proline) et une liaison peptidique en **configuration CIS** (à cause de la proline).

**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**