

Les Protéines

Généralités

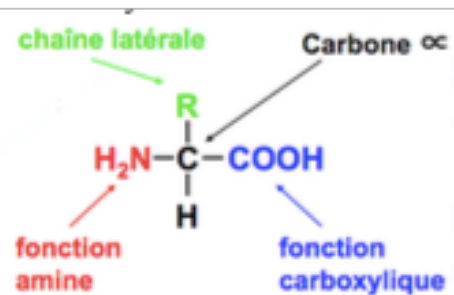
Protéine: Macromolécule constituée d'acides aminés unis entre eux par une liaison covalente : la liaison peptidique

Les protéines ont différentes fonctions : de transport de l'oxygène dans le sang, d'hormones, d'enzymes, de récepteurs, d'anticorps, de canaux membranaires ou encore de structures (kératine pour cheveux et ongles ; collagène pour tendons,

Les acides aminés

Les AA sont des 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** AA qui composent les protéines.

On nomme les AA selon : leur nom, abréviation, ou leur lettre associée.



Groupe **Amine** (-NH₂)

Groupe **Carboxyle** (-COOH)

Groupe **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 ayant pour chaîne latérale un atome d'hydrogène, c'est le seul AA qui ne possède pas de carbone asymétrique.

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

- ★ **Forme L** : la seule forme exprimée dans l'organisme.
- ★ **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

Tableau des 20 AA protéinoogènes

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

Classification des Acides Aminés

Il existe une classification des Acides Aminés selon leur chaîne latérale :
9 types de composés organiques différents

Alcanes	Aromatiques	Alcools	Phénols	H (= hydrogène)
Thiols	Amides	Acides carboxyliques	Amines	

★ 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** & **non chargée** à pH physiologique (pH=7).

★ **AA polaire chargé négativement à pH physiologique**

Fonction chaîne latérale = carboxyle (-COOH) donneuse de protons

Nom	Abréviation	Lettre associée
Aspartate	Asp	D
Glutamate	Glu	E

★ **AA polaire chargé positivement à pH physiologique**

Fonction chaîne latérale = amine (-NH₂) accepteur de 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**

NB : Possibilité de former une liaison hydrogène pour ces AA.

• Groupements **hydroxyles (S,T,Y)** : possibilité d'être **phosphorylé** (ajout d'un groupement phosphate)

Rôle dans la régulation des voies métaboliques.

• Groupements **thiols (C)** : 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

• Groupements **amide (Q,N)**

Nom	Abréviation	Lettre associée
Sérine	Ser	S
Thréonine	Thr	T
Tyrosine	Tyr	Y
Cystéine	Cys	C
Asparagine	Asn	N
Glutamine	Gln	Q

Les Acides Aminés apolaires

Il y a deux groupes d'AA apolaires :

A
L
I
P
H
A
T
I
Q
U
E
S

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

A
R
O
M
A
T
I
Q
U
E
S

Nom	Abréviation	Lettre associée
Phénylalanine	Phe	F
Tryptophane	Try	W

★ 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).

Mémo: Le Très Lyrique Tristan Fait Vachement Méditer Iseult

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.

★ Lecture d'une protéine : du N-terminale au C- terminale.

Aux extrémités de la protéine : une fonction NH₃ libre pour le premier acide aminé & 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

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**.

☞ 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.

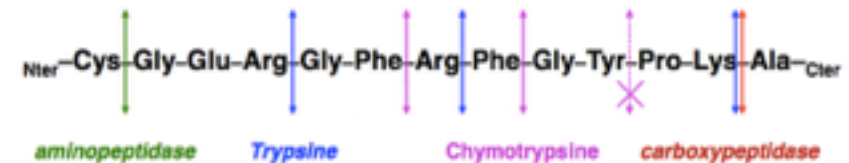
★ Il y a deux types de **peptidases** ★

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

- **Aminopeptidases** (N-term)
- **Carboxypeptidases** (C-term)

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-term des lysines (L) et des arginines (R)
- La **Chymotrypsine** : coupe la liaison peptidique du côté C-Term des acides aminés aromatiques, qui sont : tyrosine (Y), phénylalanine (F) et tryptophane (W).



L'organisation spatiale des protéines

★ Il existe **4** niveaux d'**organisations** ★

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 protéine a deux raisons de se replier :

- Chimique : conférer un **niveau énergétique** le plus **thermodynamiquement favorable**
- Biologique : conférer **sa fonction**

Structure Primaire :

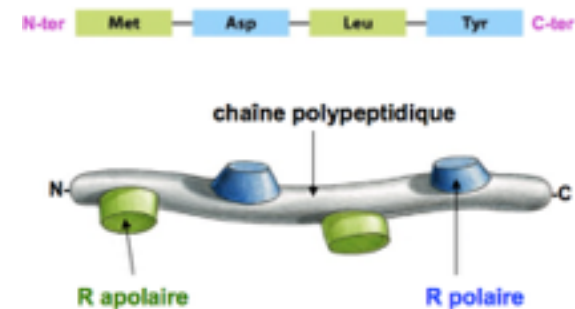
★ Séquence linéaire d'AA codés par le code génétique, reliés entre eux par des liaisons covalentes/polypeptidiques.

★ 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 trois autres structures.

NB : 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.

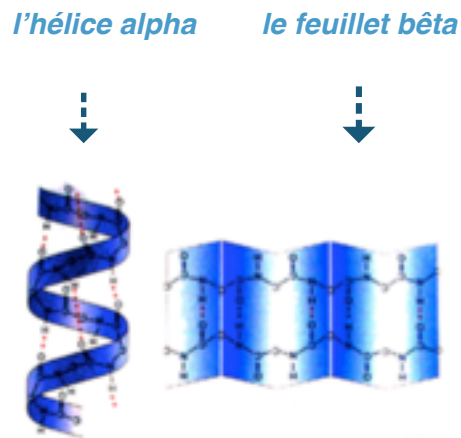
Structure Secondaire :

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 particulièrement fréquents :



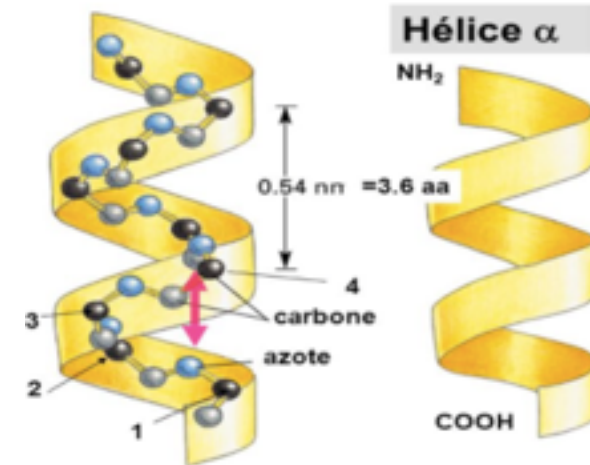
L'hélice alpha

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 droite vers le C-Ter**. La structure de l'hélice peut être **perturbée** par certains AA comme la **Proline** et les **AA chargés**.

Hélice α



Le feuillet bêta

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

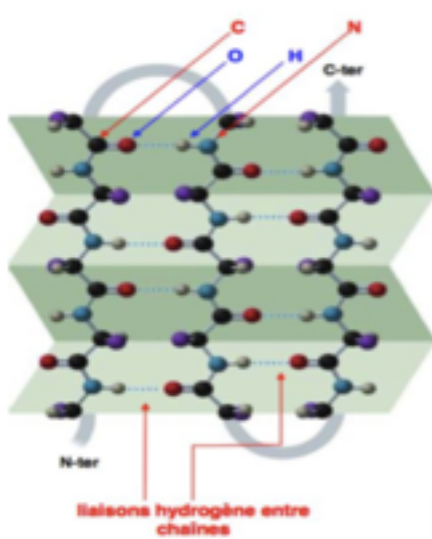
Le feuillet est stabilisé par des **liaisons hydrogènes entre 2 segments adjacents**.

Il en existe 2 types : **parallèle & antiparallèle**

Les AA **stabilisants** la structure sont la **Valine & Isoleucine**
Le AA **déstabilisant** est la **Lysine**

ATTENTION : La proline est exclue de la structure (mais pas des inter-domaines)

Le feuillet B est typique des protéines fibreuses.



Le coude bêta

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

★ Structure : une proline en position 2 (permettant le changement de direction), une glycine en position 3 (AA petit et flexible) une liaison hydrogène entre les acides aminés 1 et 4, et une liaison peptidique en configuration CIS (à cause de la proline).

Structure Tertiaire :

Cette structure (**non locale**) est le **support de la fonction biologique** de la protéine. Ce n'est qu'ici uniquement que la fonction de la protéine apparaît.

★ Organisation des motifs répétitifs (= organisation des structures secondaires).

★ Ne correspond **PAS à la mise en place de motifs répétitifs** (≠ de la structure secondaire).



★ Interactions stabilisants la structure tridimensionnelle ★

👉 Interactions **non covalentes** :

- *Hydrophobes (indépendantes du pH)*
- *Hydrophiles (dépendantes du pH) : liaisons hydrogènes ou ponts salins*

👉 Interactions **covalentes** :

- *Ponts disulfures (entre deux atomes de soufre de deux cystéines). Cette structure n'est pas obligatoirement impliquée pour stabiliser la structure tridimensionnelle.*

Structure Quaternaire :

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

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

- Homo-multimérisation : association de 2 chaînes protéiques identiques de
- Hétéro-multimérisation : association de 2 chaînes protéiques différentes

Les chaînes sont **stabilisées** par des **liaisons essentiellement non covalentes**, et très **rarement 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 **Creutzfeldt-Jacob** (à prion)

👉 Maladie de **Parkinson**

P
O
L
A
I
R
E

Nom	Abréviation	Lettre associée
Glycine	Gly	G
Alanine	Ala	A
Valine	Val	V
Leucine	Leu	L
Isoleucine	Ile	I
Méthionine	Met	M
Proline	Pro	P
Phénylalanine	Phe	F
Tryptophane	Try	W

A
L
I
P
H
A
T
I
Q
U
E
S

AROMATIQUES

Par ♥

P
O
L
A
I
R
E

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

ALCOOL non chargé

THIOL non chargé

AMIDE non chargé

CARBOXYLE chargé -

AMINE chargé +

La tyrosine est aussi un acide aminé aromatique