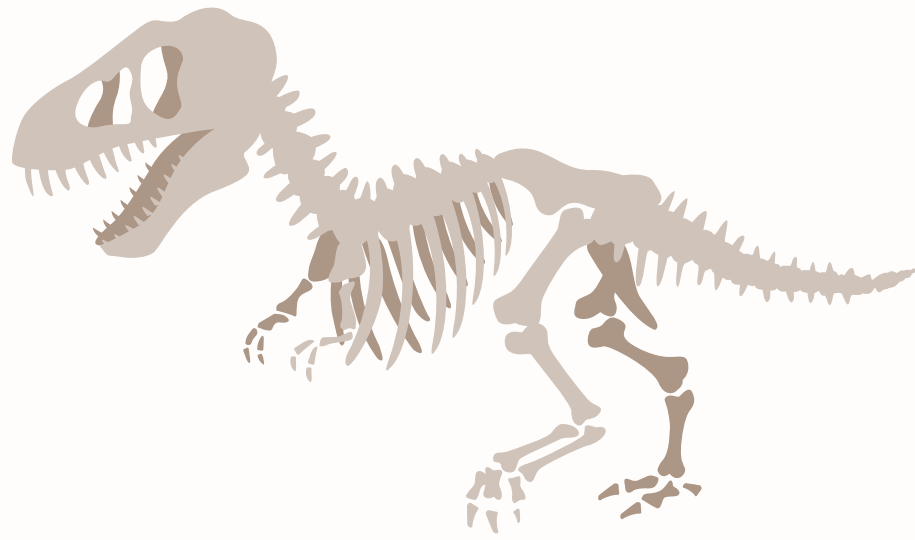


# LES PROTÉINES

BIOCHIMIE STRUCTURALE

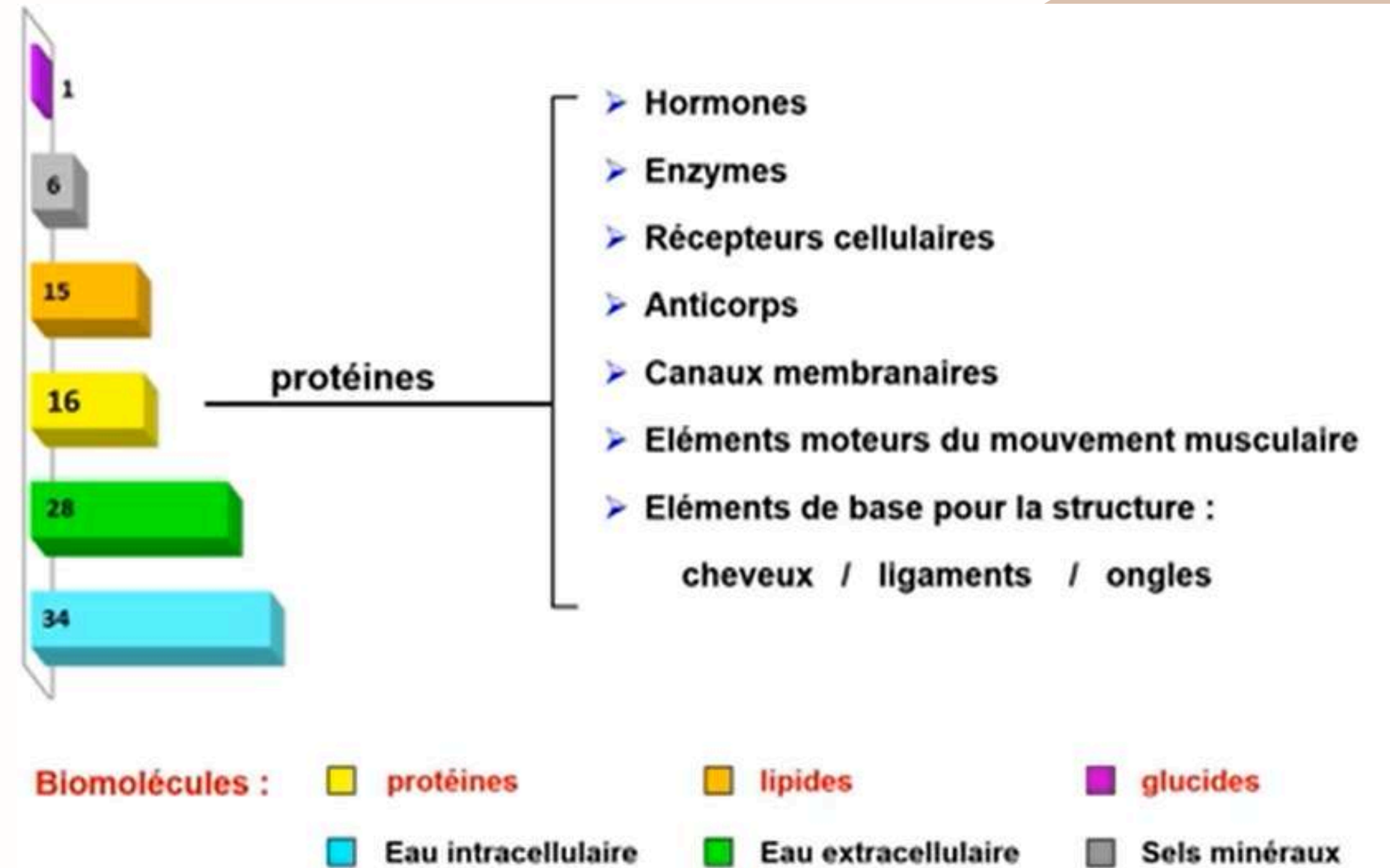
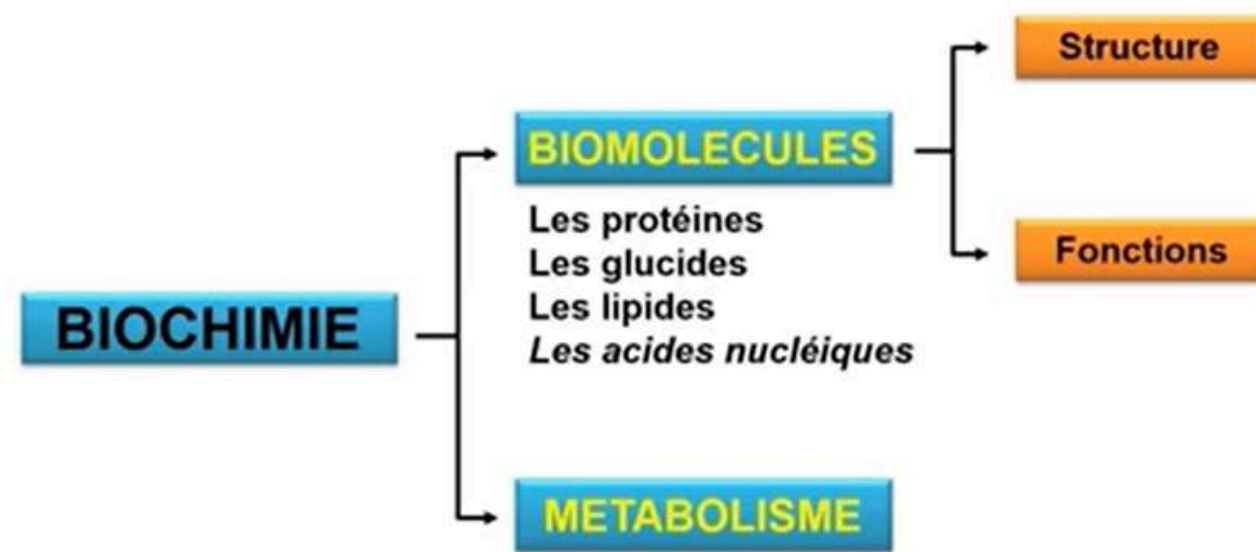
TTrex 2024





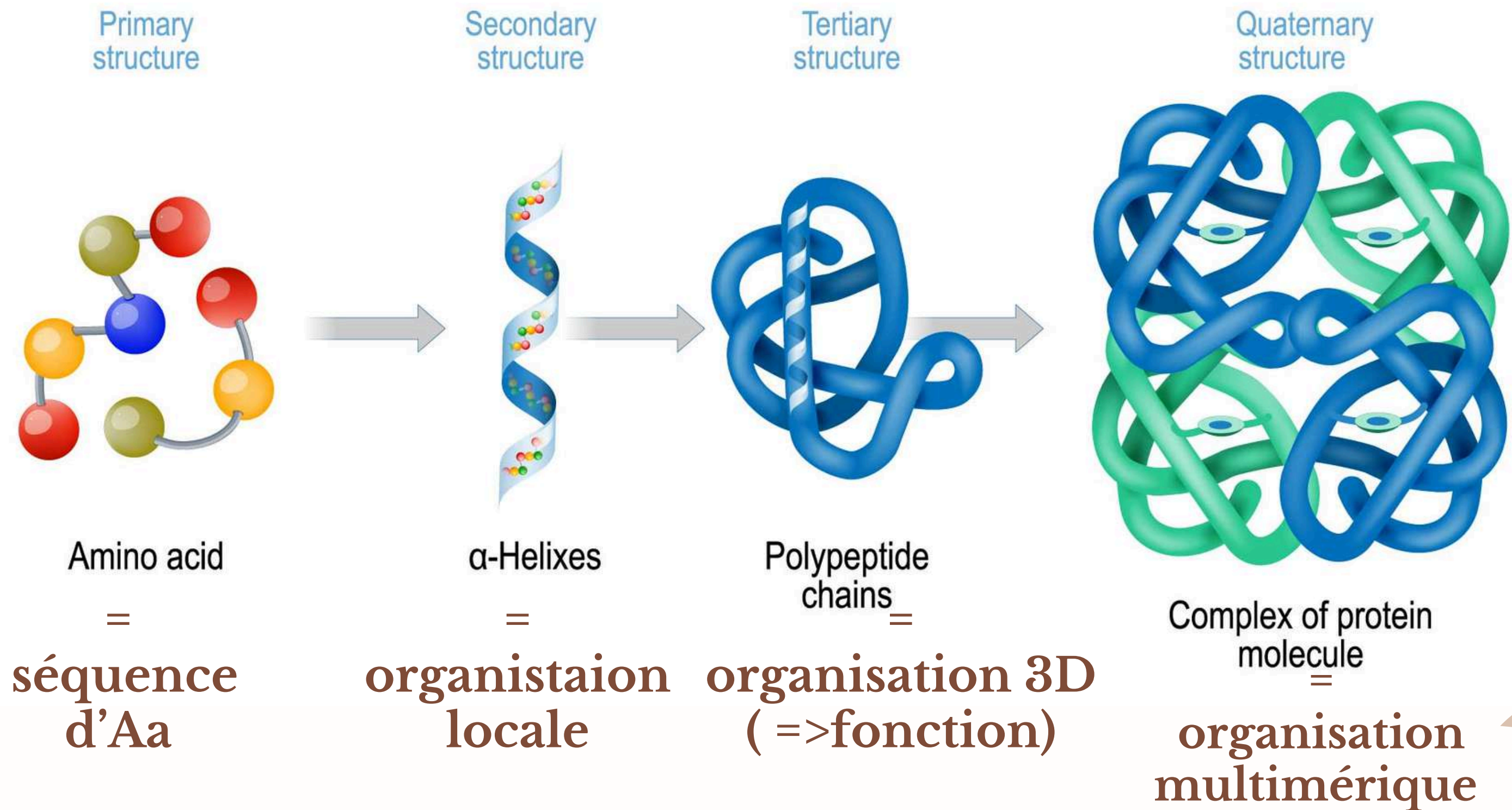
# Intro

## Composition du corps humain en % du poids corporel



protéines -> structure définie ( rappel : séquence d'Aa ) => fonctions spécifiques  
++ **Relation Structure / Fonction** ++

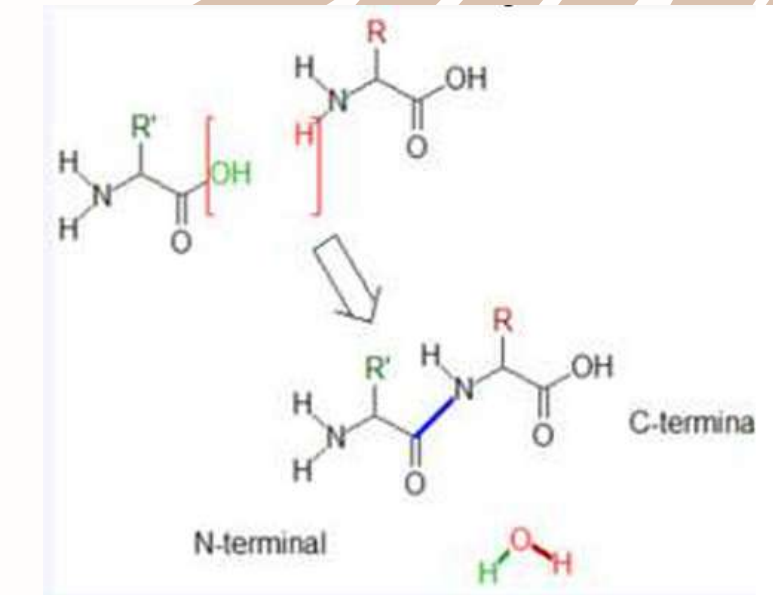
# Structure d'une protéine : plusieurs étapes



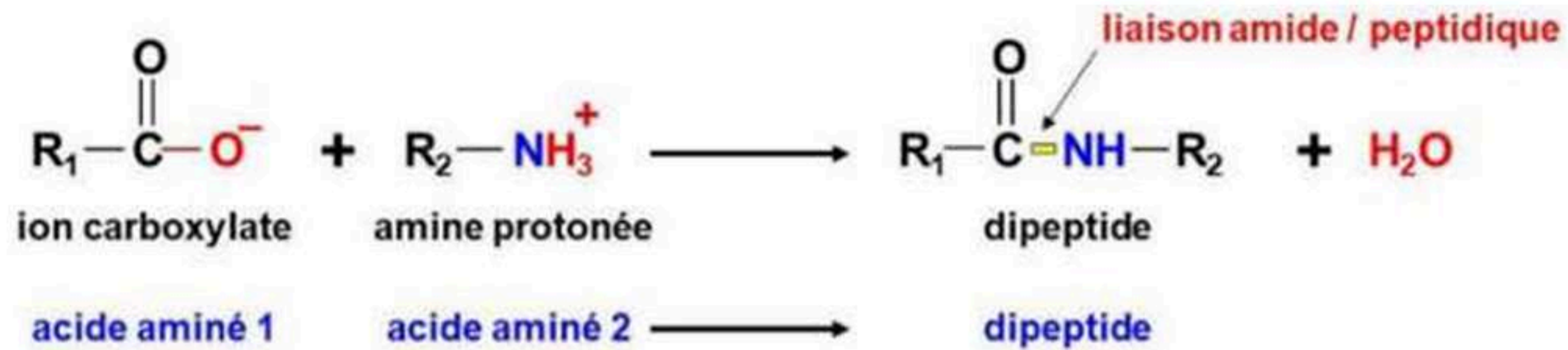


# I) Liaisons peptidiques

- des peptides : 2 à 9 Aa
- des polypeptides : 10 à 50 Aa
- des protéines : + de 50 Aa
- 



La condensation de 2 Aa => formation d'un dipeptide.



=> Réaction de déshydratation :

- > libération H<sub>2</sub>O
- > entre COO<sup>-</sup> et NH<sub>3</sub><sup>+</sup> ( de 2 Aa différents)
- > formation d'une liaison peptidique

## Exemple : condensation Alanine- Valine



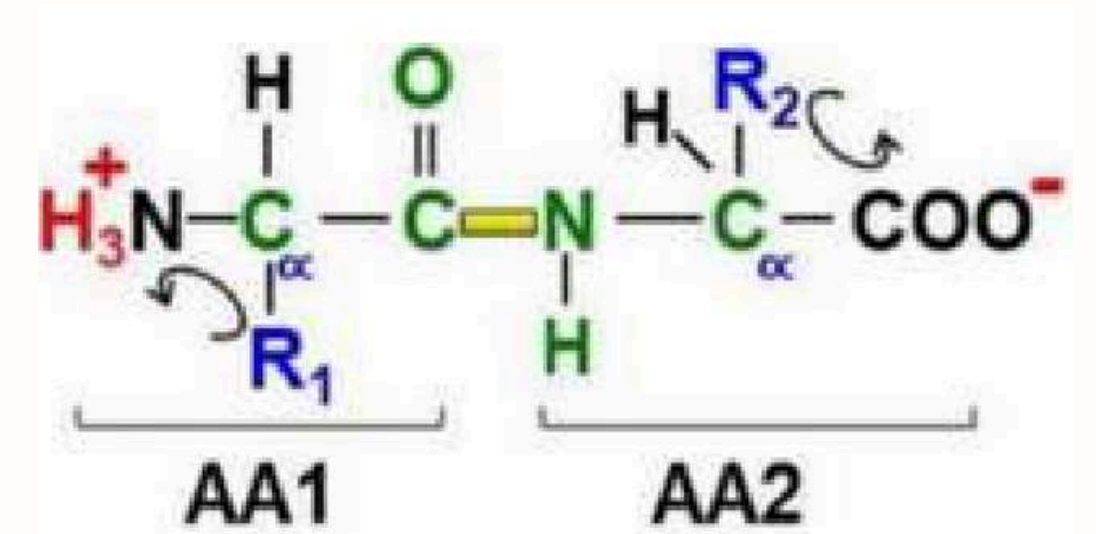
Isomères de structure

La lecture et l'écriture du peptides'effectue **TOUJOURS** de l'extrémité **N-terminale** vers l'extrémité **C-terminale**

C'est grâce à la **cristallographie** que la structure de la liaison peptidique a été étudiée.

# Particularités de la liaison peptidique

- TOUJOURS en configuration **TRANS**  
SAUF la Proline -> en **CIS**



- **Rigidité** avec les atomes dans le même plan
- Possède des caractéristique des **doubles liaison** : + courte qu'une liaison simple, + longue qu'une double liaison
- Sont **NON chargées** mais **polaires**



# II) La structure 3D des protéines

3 à 4 structures différentes :

- structure primaire
- structure secondaire
- structure tertiaire => acquisition de la fonction
- structure quaternaire\* => composée de sous-unités polypeptidiques

**Toutes les protéines n'ont pas de structure quaternaire.**

**La structure détermine leur fonction ++**

Fonction < structure 3D < structure primaire < séquence ADN du gène correspondant

ADN  $\xrightarrow{\text{transcription}}$  ARN  $\xrightarrow{\text{traduction}}$  Protéine



# Exemples de peptides-polypeptides-protéines

Dipeptide = 2 Aa reliés par une LP

- **Aspartame** : Aspartate + Phénylalanine
- **Carnosine** : Béta-alanine + histidine

Tripeptide : 3 Aa reliés par 2 LP

- **Glutathion** (GSH) : glutamate + cystéine + glycine

Octapeptide : 8 Aa, 7 LP

- **Angiotensine 2**

Polypeptide : De 10 à 50 AA

- **Insuline** : Chaîne A 21 acides aminés, chaîne B 30 acides aminés

## Quelques définitions ...

- masse moléculaire =  $1/12$  de la masse d'un atome de C12 en Dalton (D)
- poids moléculaire = ratio de la masse d'une particule sur le  $1/12$ ème de la masse d'un atome de C12 (m/M) en Mr
- protéome = l'ensemble des protéines

l'Homme :  
+ de 30 000 protéines  
20 000 gènes codants.

# 7 catégories fonctionnelles

- Les protéines de structure
- Les enzymes
- Les protéines motrices
- Les protéines de transport
- Les protéines de signalisation
- Les anticorps
- Les protéines de transport et stockage d'oxygène



# STRUCTURE PRIMAIRE

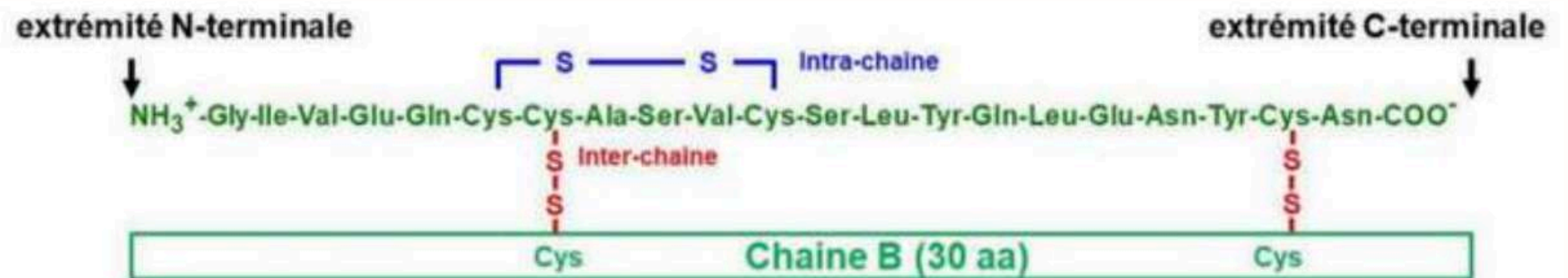
= l'ordre dans lequel les Aa sont reliés entre eux par des liaisons peptidiques.  
Elle constitue le squelette du peptide.

Elle est :

- Linéaire
- Ordonnée, unique et dépend du code génétique
- Par convention elle est écrite de l'extrémité N-terminale vers l'extrémité C-terminale
- **Non** fonctionnelle et **non** thermodynamiquement favorable

+La structure primaire détermine (partiellement) la structure finale de la protéine.+

Exemple : l'insuline bovine



# STRUCTURE SECONDAIRE

= 1er degré de complexité dans l'espace et concerne l'organisation tridimensionnelle locale de la chaîne peptidique

Elle est :

- **Non** Linéaire
- Formée et stabilisée par des **liaisons hydrogènes**
- Décrit des **motifs répétitifs** de structure à l'intérieur de la structure tridimensionnelle d'une protéine
- **Thermodynamiquement favorable**

Structure répétitives ( 60% des protéines)

- hélice alpha
- feuillet bêta plissé

Structure NON-répétitives

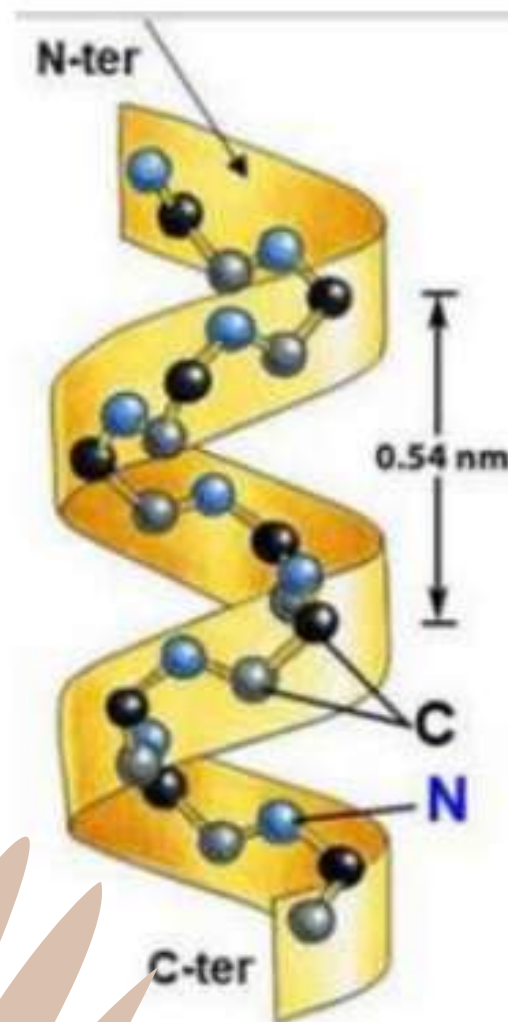
- coude bêta
- boucle ou Omega loop



# Structures répétitives

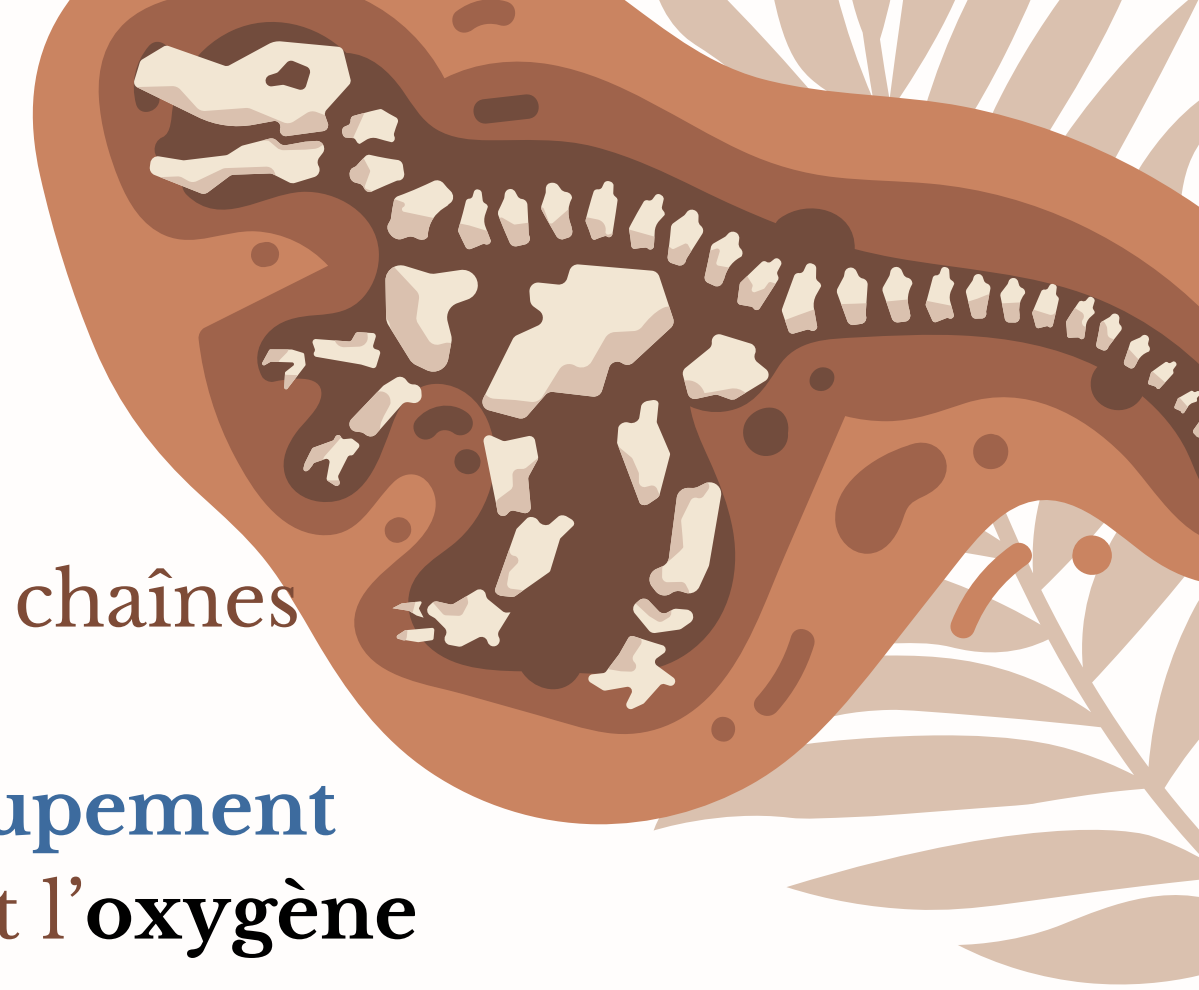
## 1. L' $\alpha$ -hélice

- Forme hélicoïdale
- Projection vers l'extérieur des groupements des chaînes latérales des Aa
- Ponts hydrogène intra-chaînes entre l'**H du groupement aminé** ( $\text{NH}_3^+$ ) de la liaison peptidique d'un Aa et l'**oxygène du groupement carbonyle** ( $\text{COO}^-$ )
  - > **à 4 Aa en aval** dans la structure primaire



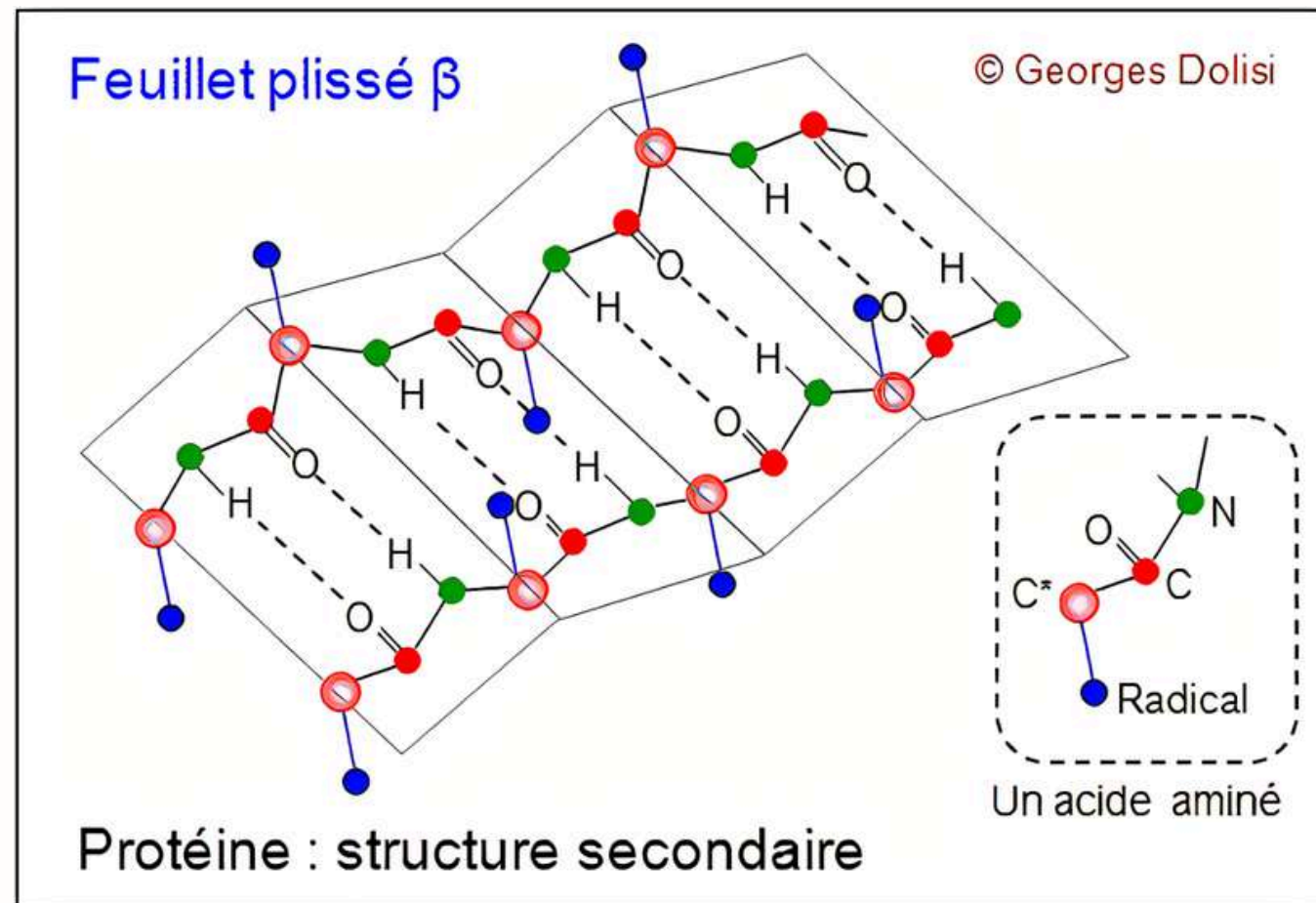
- Parallèles à l'axe de l' $\alpha$ -hélice
- extensible et élastique.
  - ++1 tour d'hélice = 3,6 acides aminés++
- Sens : aiguilles d'une montre
- Pas est à droite = "hélice droite" (sens de la main droite.)

- ✗ Proline
- ✗ Les Aa chargés



# Structures répétitives

## 2. Le feuillet $\beta$ -plissé



- Structure **inextensible**, en **zigzag**
- + **étirée** que l'hélice alpha, la **distance** projetée sur l'axe du brin **entre 2 Aa est + grande** que celle de l' $\alpha$  hélice
- Les carbones alpha se trouvant sur les lignes de plicatures
- segments des chaînes peptidiques sont reliés entre eux par une **liaison H**

Contrairement à l'hélice-alpha :

- Il n'y a pas de nombre particulier d'Aa pour la liaison H
- les liaisons H ne sont pas entre Aa à une distance définie
- **chaînes latérales** d'un feuillet bêta-plissé s'étendent au-dessus et au-dessous du plan du feuillet.



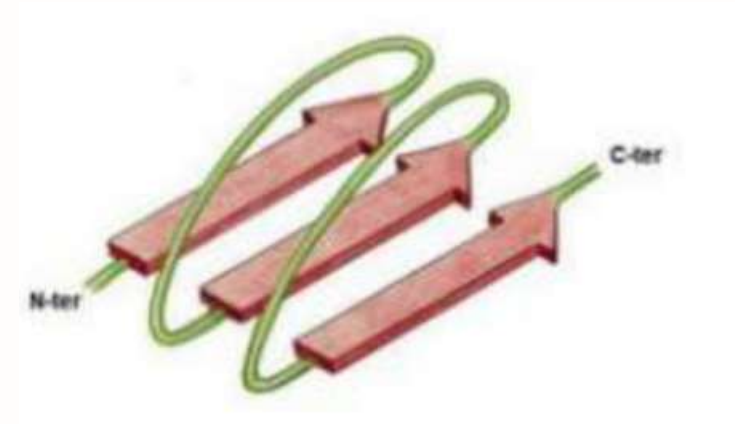
# Structures répétitives

2 types de feuillet Béta-plissé

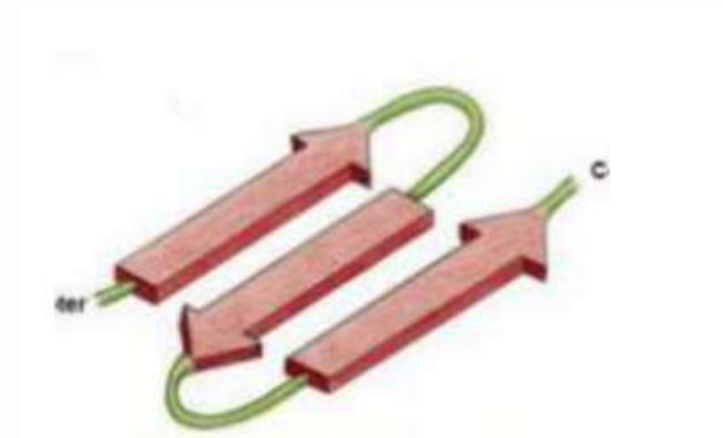


Parallèle

Anti-parallèle



même sens

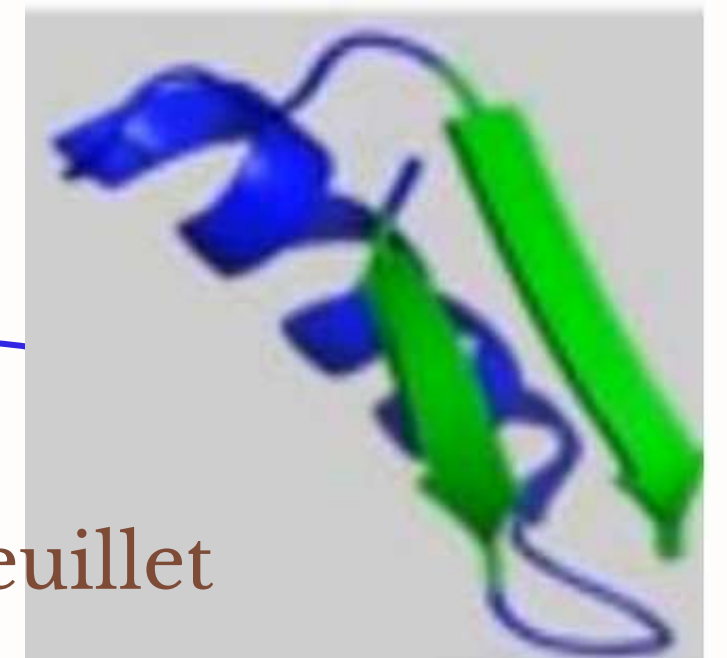


sens opposé

- ✓ Valine
- ✓ Isoleucine

- ✗ Lysine
- ✗ Proline

mélange des 2 :  
Organisation feuillet – hélice – feuillet  
**Exemple l'Actine**



# Structures NON-répétitives

## 3. Coude $\beta$

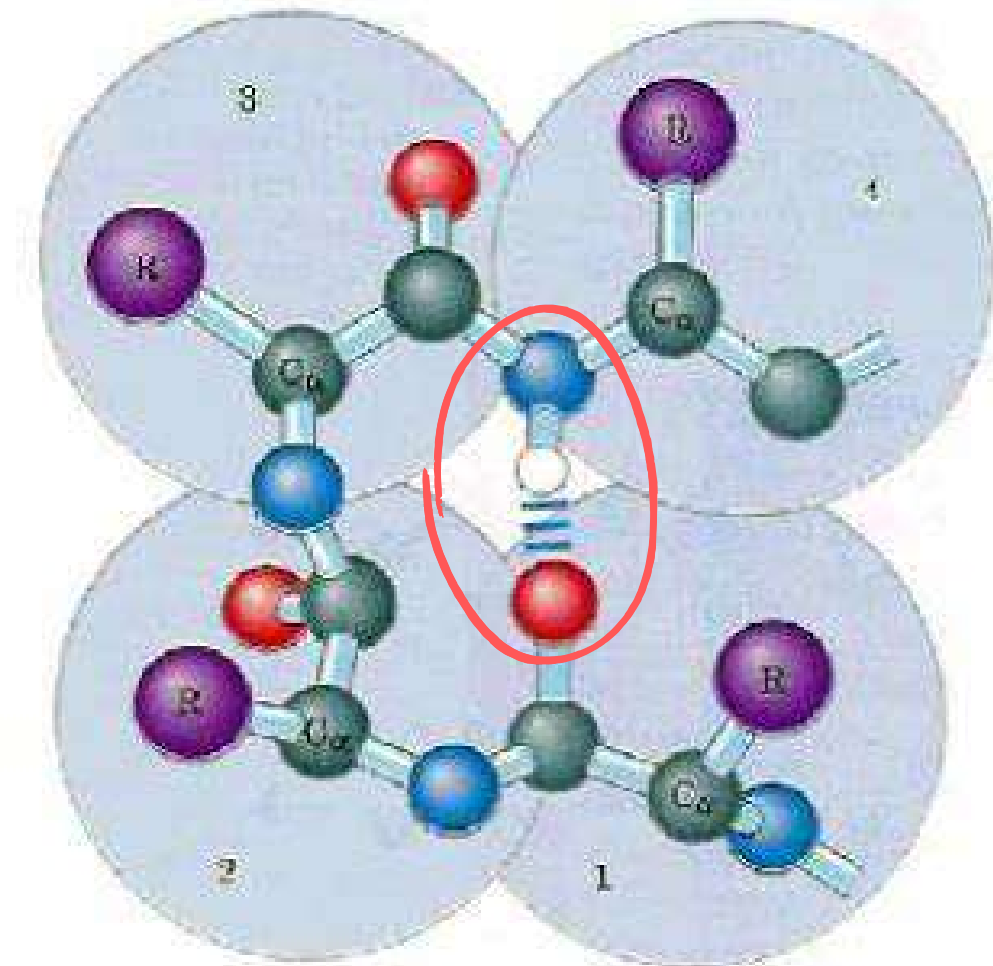
- > Surface des protéines
- > rôle important => changement direction

Structure :

Court segment de 4 Aa, le plus souvent on retrouve

- 1 Glycine en Position 3
- 1 Proline en Position 2

- > Stabilisée par une LH entre Aa n°1 et 4



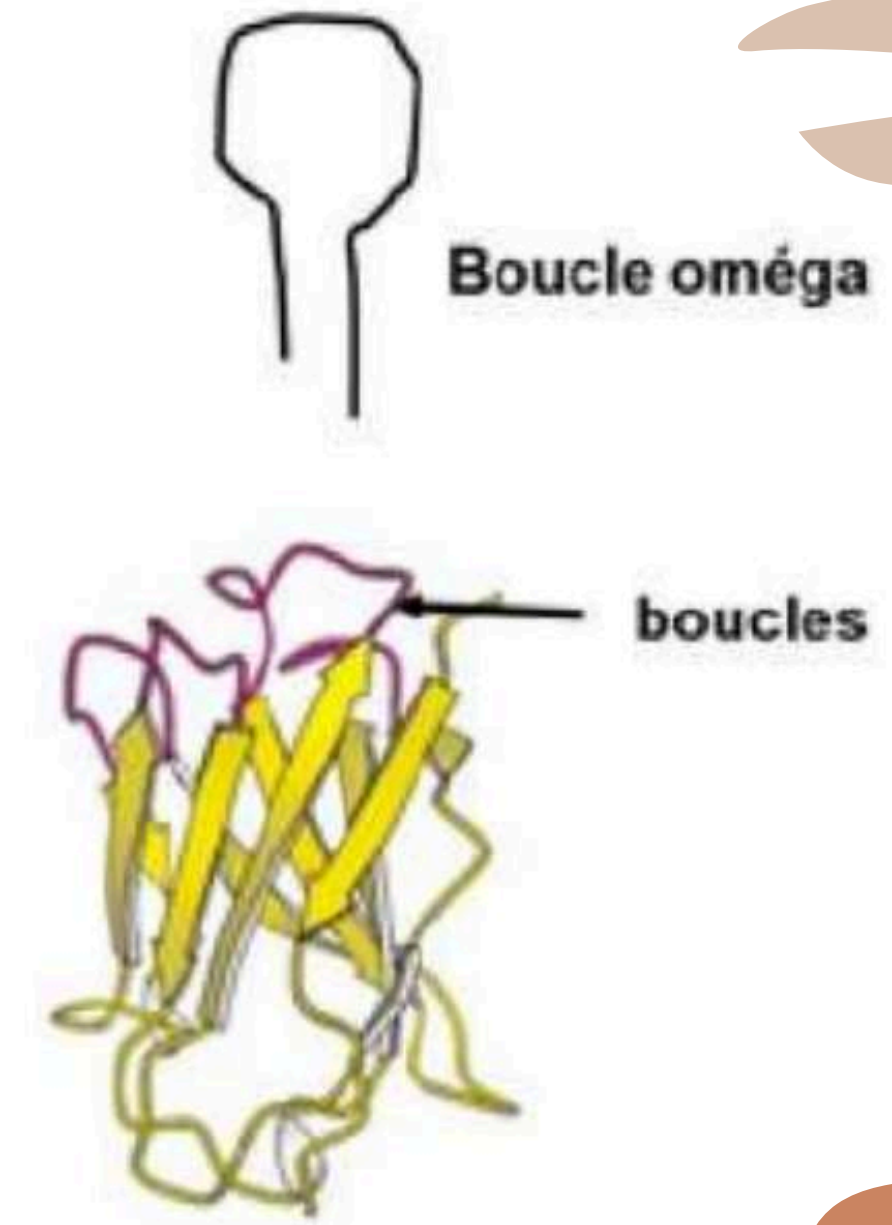
Exemple de coude  $\beta$  (type I)



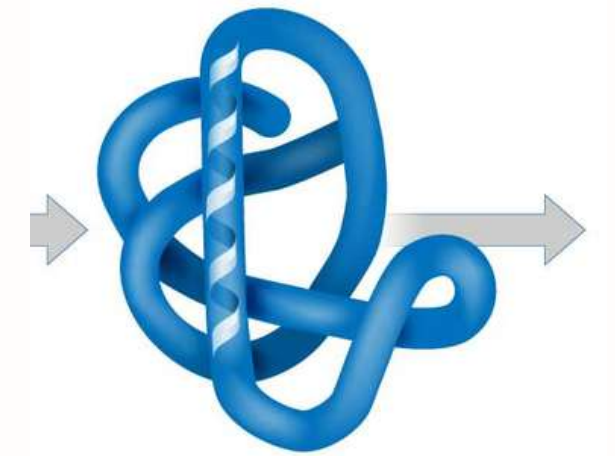
# Structures NON-répétitives

## 4. Boucle ou Omega loop

- ressemblance ave-
- généralement plus longues ( 6 ou + Aa )
- structures plus variées et - bien définies
- se situent à la **SURFACE** des protéines
- Aa qui participent souvent aux **INTERACTIONS**



# STRUCTURE TERTIAIRE



Polypeptide  
chains

= structure 3D globale de la protéine

-=> torsions et des pliages de la chaîne peptidiques

**BUT** : Obtenir un niveau énergétique le plus faible possible

- Non linéaire
- Interactions ou liaisons non covalentes ->niveaux d'énergie faible ou moyen : liaisons polaires/ LH, non polaires, liaisons ioniques/ électrostatique
- Liaisons covalentes : ponts disulfures (niveau d'énergie élevé)

**++Indispensable pour que la protéine soit fonctionnelle++**

## 2 types principaux de protéines

- les protéines fibreuses (= en bâtonnets) (kératine alpha, collagène)
- les protéines globulaires (myoglobine)



# Les motifs et les domaines

En général  
domaine > motif

Les domaines sont formés par la combinaison d'éléments structuraux super secondaires que l'on nomme motifs.

- Coiled coil (hélice torsadée)

Où ?

- > Dans de nombreuses protéines fibreuses => s'auto-associent en oligomères
- > Dans les protéines qui lient l'ADN

1 polypeptide = 1 hélice  $\alpha$  avec des répétitions de 7 AA de résidus hydrophobes

- La Valine
- L'Alanine
- La Méthionine

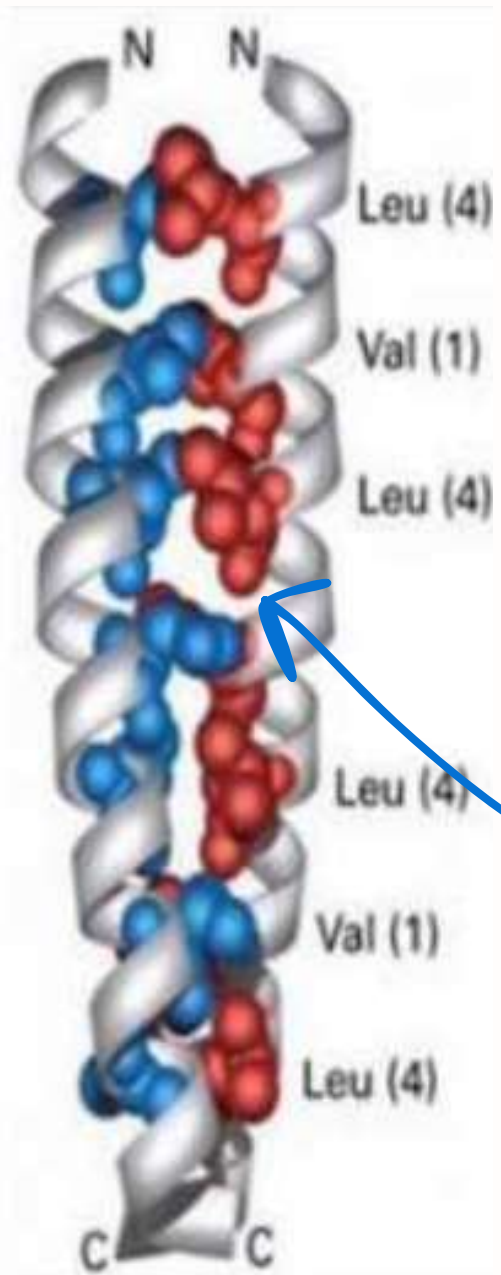
Mnémono :

*MA Vie toujours côte à côte*  
( "coiled coil" )

Intéactions entre les résidus hydrophobes -> formation de liaisons hydrophobe.

Les hélices  $\alpha$  => amphipatiques avec :

- Aa hydrophiles = face sur l'extérieur
- Aa hydrophobes = à l'intérieur (poche hydrophobe)



# Les motifs et les domaines

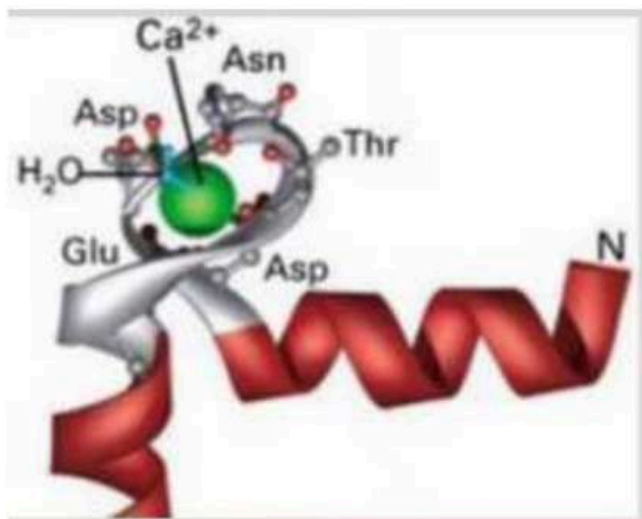
- Hélice-boucle-hélice

-> 2 hélices  $\alpha$  liées à une boucle formée d'une douzaine d'acides aminés

-> Forme = main, appelé « EF hand » dans laquelle l'ion  $\text{Ca}^{2+}$  se situerait dans la paume

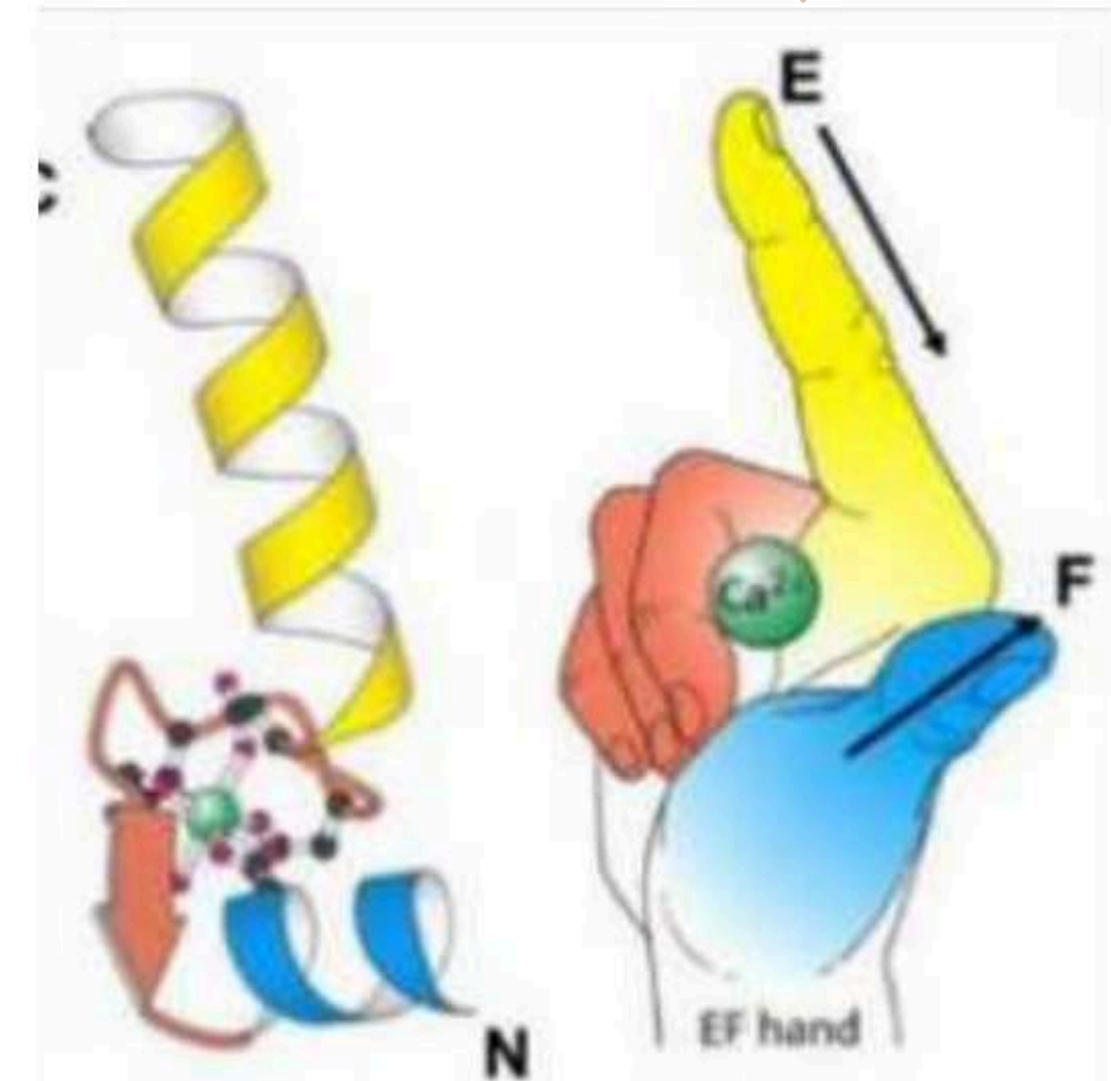
Où ?

-> Dans **protéines qui fixent le calcium** et dans certains facteurs de transcription ( liant l'ADN)

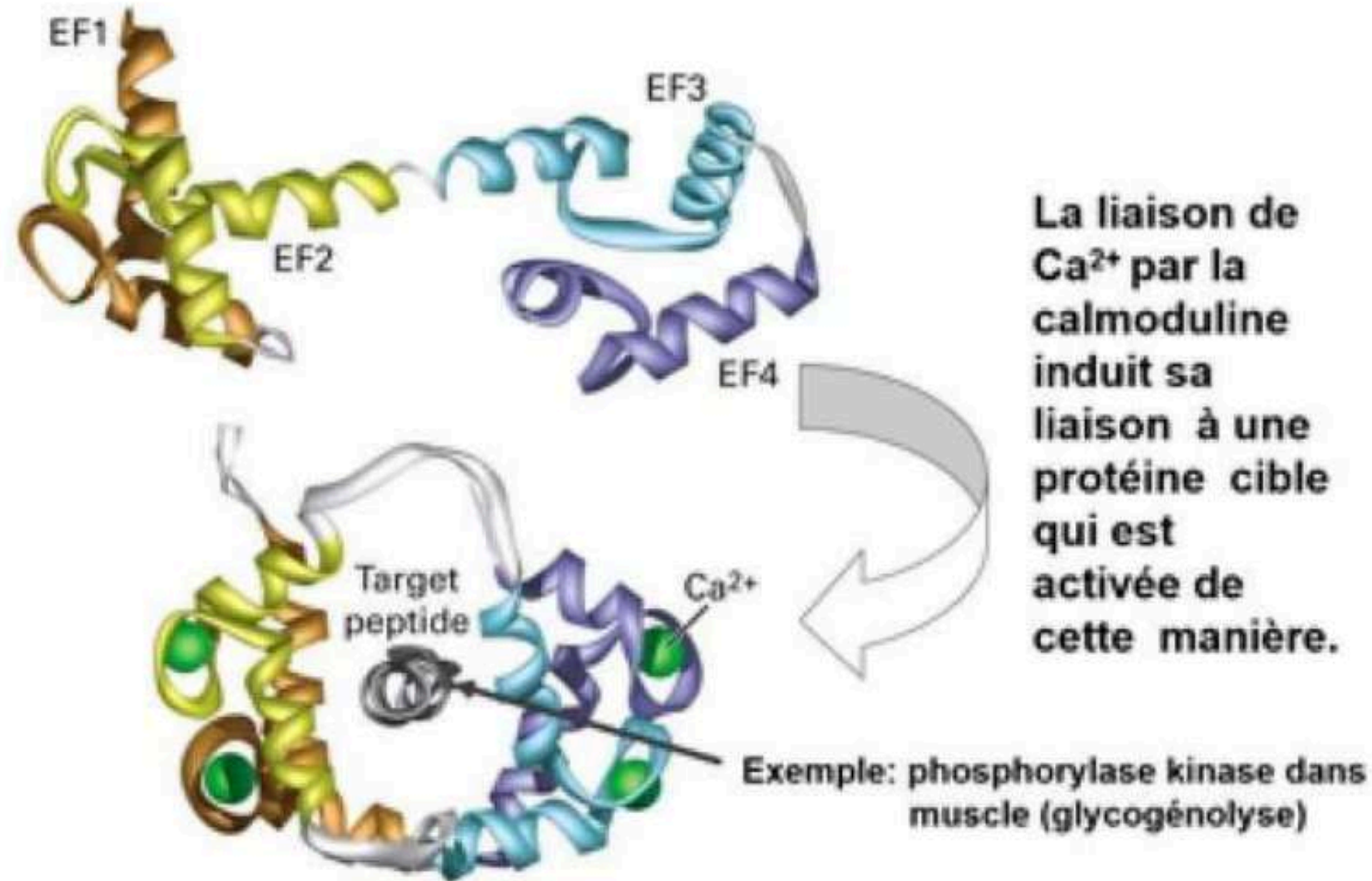


Présence d'Aa **hydrophiles** :

- Asparagine et Thréonine
- Aspartates et Glutamate



# Exemple : La calmoduline, protéine de liaison au calcium



# Les motifs et les domaines

- Hélice-coude-hélice

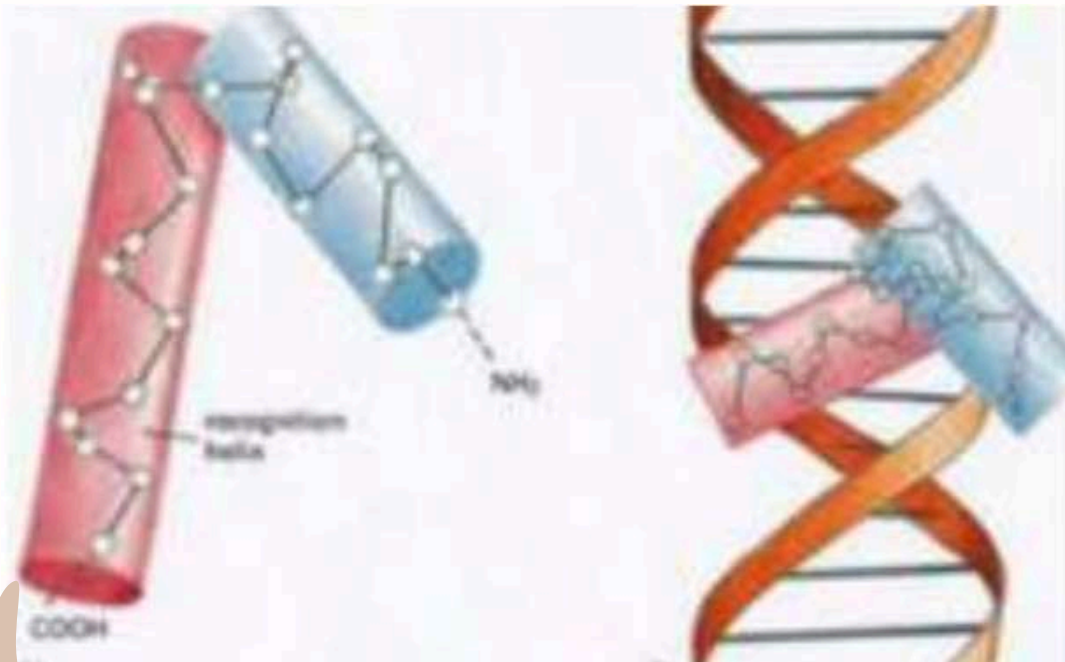
-> 2 hélices  $\alpha$  reliées par un coude.

-> 20aine d'Aa

- Une **hélice de reconnaissance**

- La seconde **hélice stabilise l'interaction** entre la protéine et l'ADN par **interaction hydrophobe**

Rôle => liaison de l'ADN, présent dans plusieurs **facteurs de transcription**

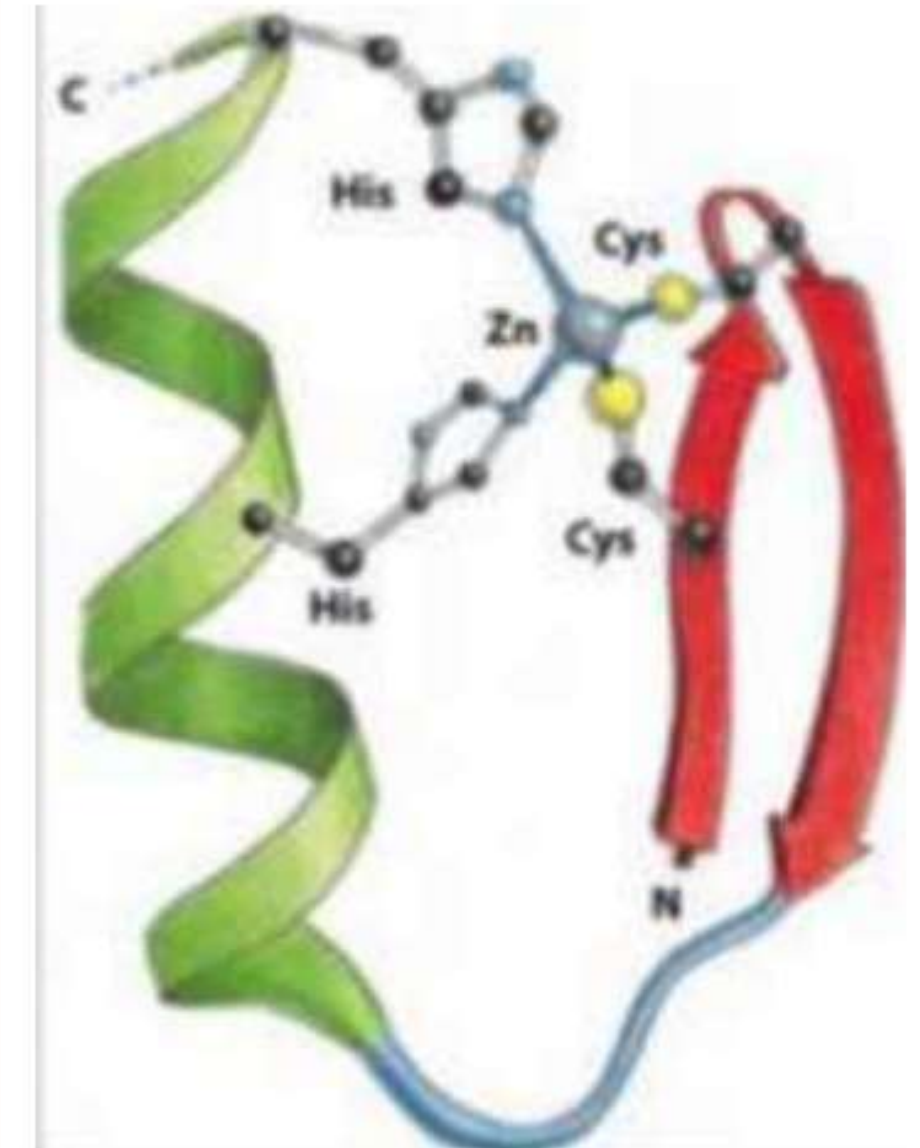


# Les motifs et les domaines

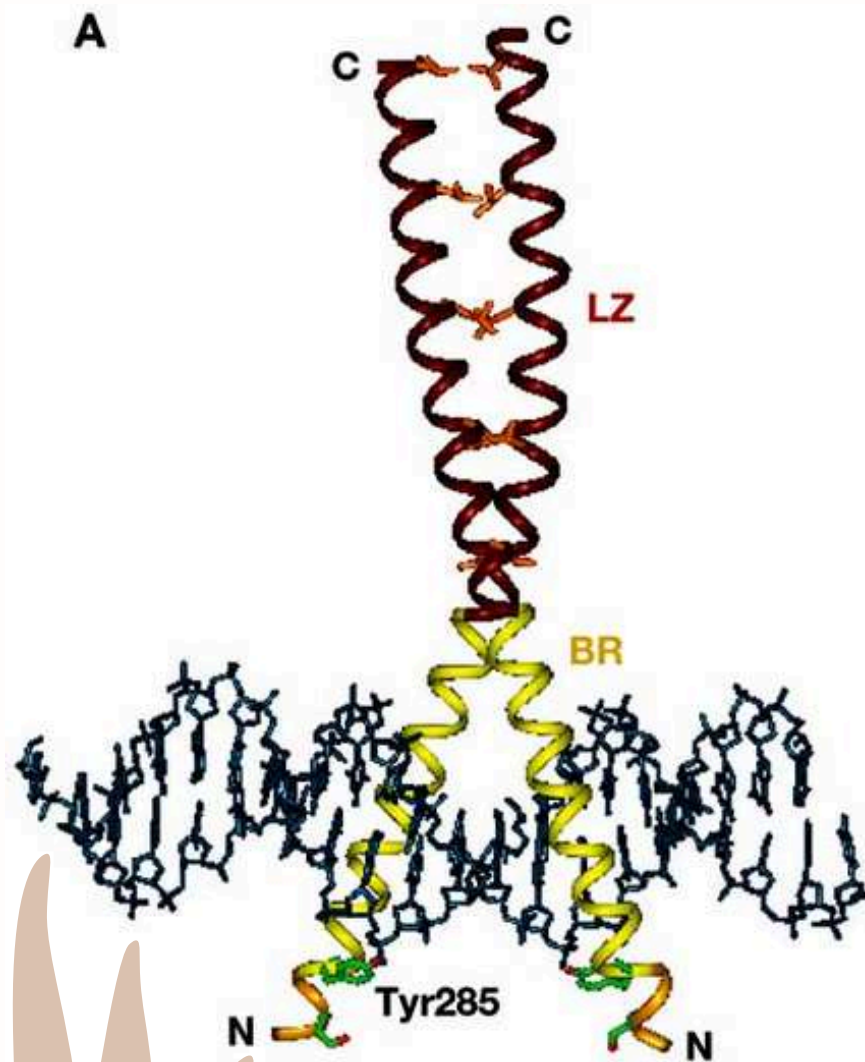
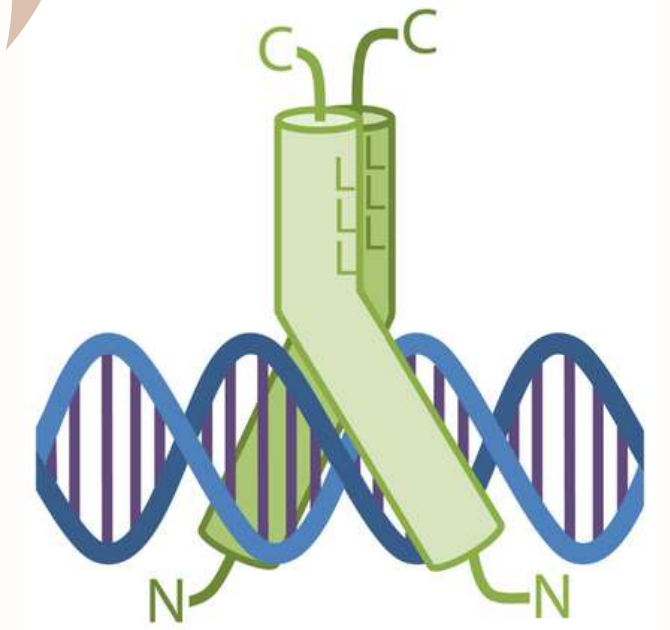
- Doigt de Zinc (Zinc finger)

- > Protéines qui lient l'ADN / l'ARN
- > 25 à 30 Aa
- > 1 hélice  $\alpha$  et 2 feuilletés  $\beta$

**++Un ion de zinc est maintenu en position par 2 résidus cystéine et 2 résidus histidine ++**



# Les motifs et les domaines



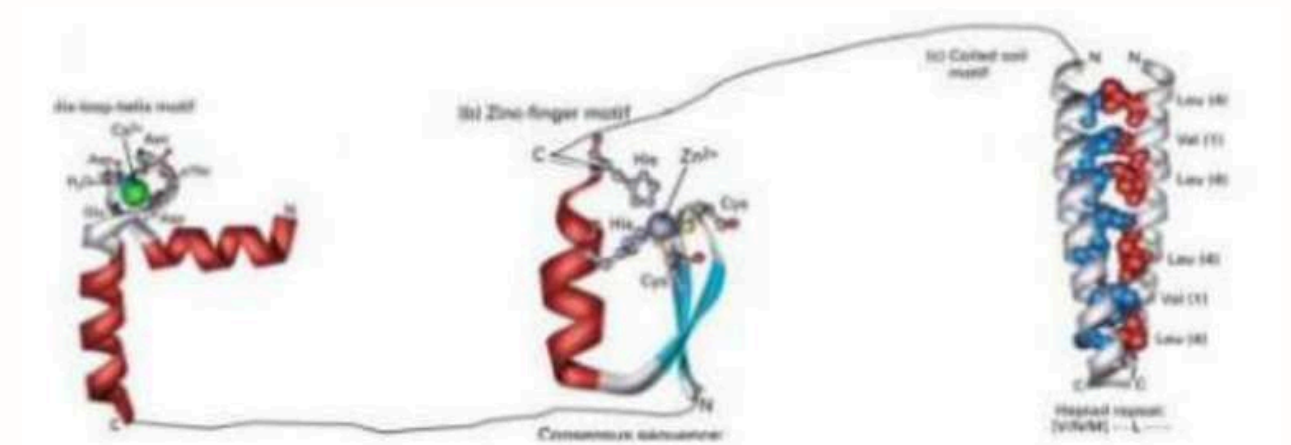
- Domaine bZIP (*basic leucine zipper*)

-> Dans protéines eucaryotes de liaison à l'ADN

## 2 régions :

- **C-terminale en hélice  $\alpha$**  -> partie avec la leucine zipper (LZ)
- **N-terminale** -> partie basique et positive (lysine + arginine)

mosaïque de motifs => fonctions multiples



# Dénaturation des protéines

Def : “processus physique qui détruit les structures **secondaires**, **tertiaires** et **quaternaires** de la protéine”

+++La structure primaire n'est PAS altérée lors de la dénaturation (pas d'hydrolyse des liaisons peptidiques) +++

perte l'organisation structurelle  la perte de la fonction

-> processus réversible après la disparition de l'agent dénaturant :

- changement de pH (acide/base)
- composé organique, détergent ( urée )
- chaleur
- ions des métaux lourds ( plomb )



# L'altération de la structure 3D des protéines

## 2 raisons principales:

- mutation d'un Aa

=> altération de la structure primaire

Exemple : La drépanocytose

L'HbA est remplacée en HbS.

HbS => **déformation des érythrocytes en faucille**

+ fragiles

+ obstruction des capillaires sanguins.



- dysfonctionnement des protéine d'assemblage

-> **maladies neurodégénératives**

Exemples :

Maladie d'Alzheimer

Maladie de Parkinson

Maladie de Creutzfeldt-Jacob





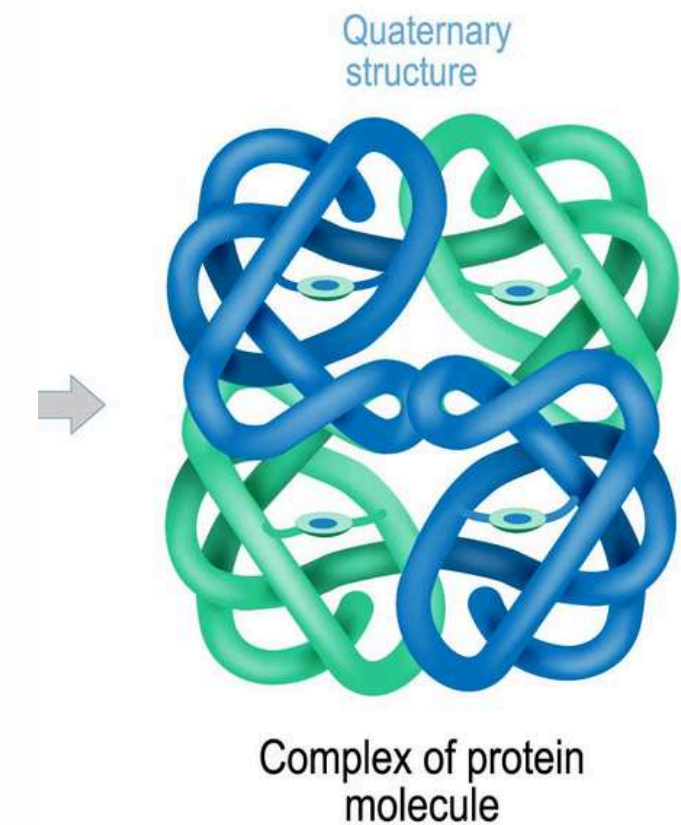
# STRUCTURE QUATERNAIRE

- > Dernier niveau de structuration des protéines
- > Assemblage ou **oligomérisation** de 2 ou + chaînes polypeptidiques.

1 chaîne = une sous-unité

- Chaines sont identiques : homo-oligomérisation
- Chaines sont différentes : hétéro-oligomérisation

-> Stabilisé par différentes interactions ++ :

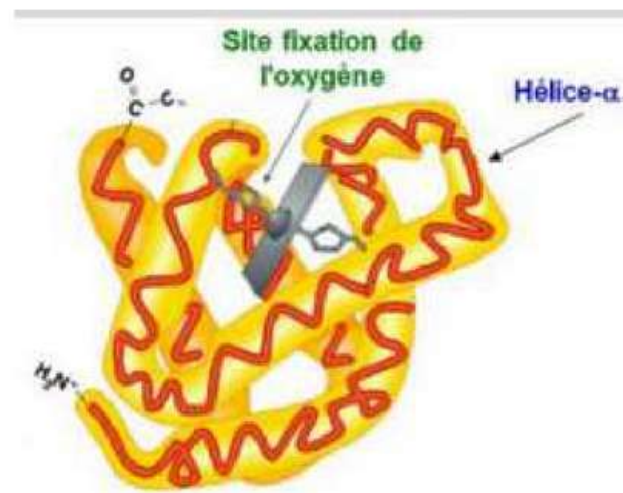


Parmi les structures protéiques connues, **+environ la moitié est sous forme quaternaire+** dont :

- **2/3 sous forme homomère**
- **1/3 sous forme hétéromère**

## 2 grandes familles de protéines : les globulaires et les fibrillaires

- Les protéines globulaires



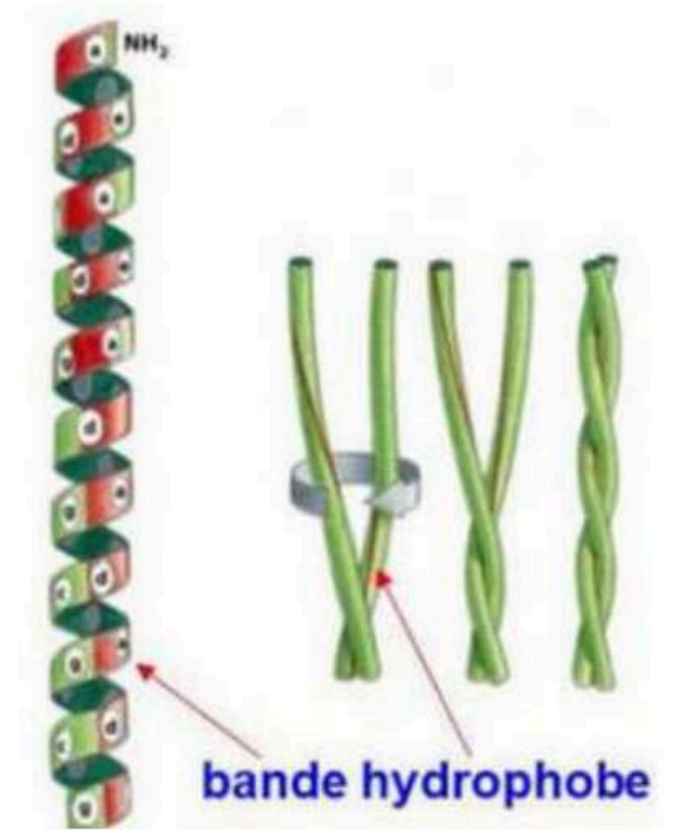
- > Structure compacte
- > Forme sphérique
- > Fonctions : de synthèse, transport et métabolisme cellulaire

Résidus **hydrophiles** = à la **surface** de la protéine

Résidus **hydrophobes** = à l'**intérieur**.

- Les protéines fibrillaires

- > Forme: longues et semblables à des fibres
- > **Insolubles** dans l'eau

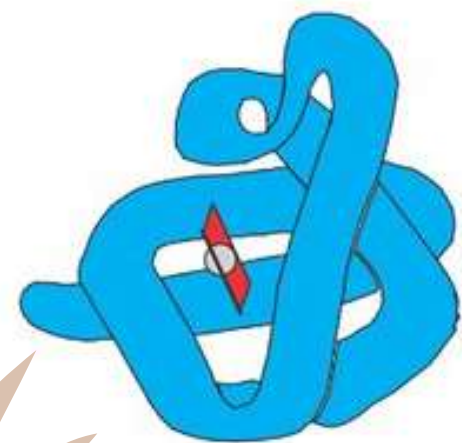


- > La présence de Aa apolaires à la surface des protéines => superhélices et complexes supramoléculaires.

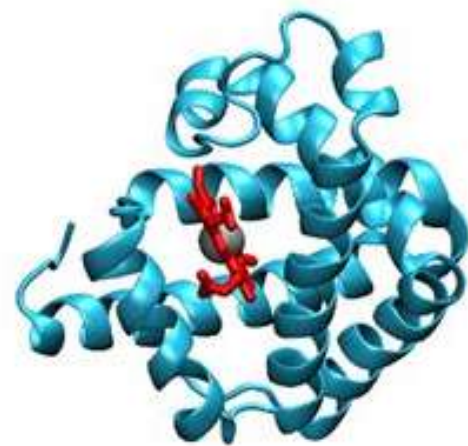
# 2 grandes familles de protéines : les globulaires et les fibrillaires

## Exemple : La Myoglobine

- structure compacte
- riche en hélice alpha
- impliquée dans le stockage et la diffusion de l'oxygène au niveau des muscles

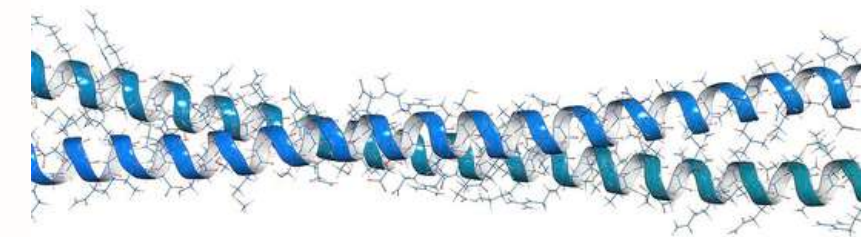


myoglobin



## Exemple 1 : Les kératines

- riches en hélices  $\alpha$ .
- 7 Aa hydrophobes en séquences répétitives (Ala, Val, Leu, Ile, Met et Phe)
- interactions hydrophobes
- ponts disulfures qui stabilisent d'avantage la structure



Exemple 2 : La protéine fibroïne de la soie est riche en feuilletts  $\beta$ .

# De la structure à la fonction...



4 exemples de protéines ayant des structures et fonctions différentes :

- Le collagène : protéine structurale
- Les anticorps : Défense immunitaire
- Myoglobine/Hémoglobine : Stockage et transport d'oxygène
- Récepteur à activité tyrosine kinase (=RTK) : signalisation par hormones / facteurs de croissance

