



Les protéines

Holà a todos. On continue sur notre belle lancée avec la première partie des protéines. Une deuxième partie sortira dans une autre fiche. Les phrases entre \$\$ sont celles tombées aux examens. Comme ça vous pouvez voir le niveau attendu par le prof. Et après cette courte intro : c'est parti pour cette nouvelle aventure dans le monde des protéines !

I) Liaison peptidique

II) Structure tridimensionnelle des protéines

- 1) Peptides-polypeptides-protéines
- 2) Masse / poids moléculaire des peptides et protéines
- 3) Le protéome
- 4) Relation entre la structure et la fonction d'une protéine

A) Structure primaire

B) Structure secondaire

C) Structure tertiaire

D) Structure quaternaire

III) Structures supramoléculaires et assemblages macromoléculaires

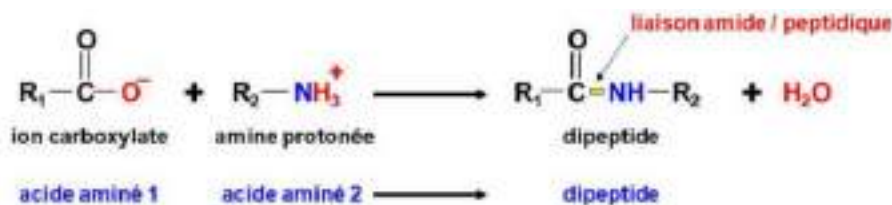
I) Liaison peptidique

Comme nous l'avons vu dans la fiche des acides aminés, les AA sont reliés entre eux par une **liaison peptidique**, pour former :

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

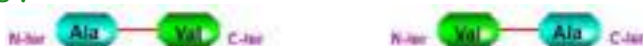
La condensation de 2 AA conduit à la formation d'un **dipeptide**. L'ion carboxylate (COO^-) d'un AA réagit avec l'amine protonée (NH_3^+) d'un second AA.

Il se forme une **liaison amide** appelée liaison peptidique entre le groupe carboxylate et le groupe amine. Lors de la réaction, on libère une molécule d'eau (H_2O) = déshydratation.



Exemple : Condensation de l'Alanine avec la Valine : ils peuvent se mettre dans deux ordres différents :

- Ala-Val (AV)
- Val-Ala (VA)



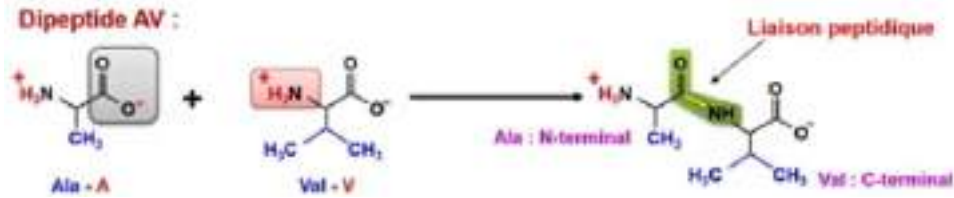
Sachant que la lecture et l'écriture du peptide s'effectue toujours à partir de l'extrémité N-terminale vers l'extrémité C-terminale, on peut donc obtenir 2 peptides différents à partir de 2 AA.





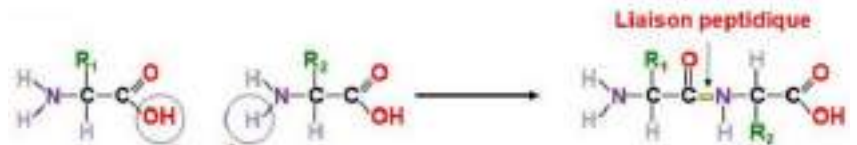
Les deux dipeptides (AV ≠VA) formés sont des **isomères de structure** et possèdent des **propriétés différentes**. Chez le dipeptide A-V :

- Ala est appelé acide aminé N-terminal → son groupement amine n'a pas été modifié, il est libre
- Val est appelé acide aminé C-terminal → son groupement carboxylate n'a pas été modifié, il est libre



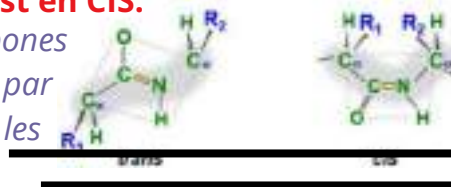
C'est grâce à la **cristallographie** que la structure de la liaison peptidique a été étudiée.

La liaison peptidique est toujours en **configuration TRANS**. C'est-à-dire que les chaînes latérales ne sont pas du même côté (de la *liaison peptidique*) afin d'éviter un encombrement stérique, ce qui augmente la **stabilité** de la structure.



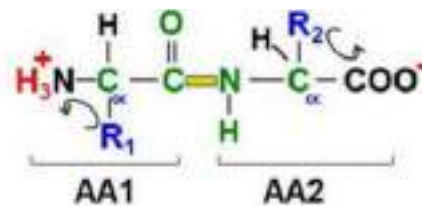
Attention ExcepTut' : la **proline est en CIS**.

Dans la configuration *trans*, les carbones alpha des deux acides aminés reliés par la liaison peptidique se trouvent sur les côtés opposés de la liaison.



Dans la configuration *cis*, les carbones alpha des deux acides aminés reliés par la liaison peptidique sont du même côté de la liaison.

Mnémono : cis → sister = du même côté



Plusieurs particularités de la liaison peptidique :

1) Possède les caractéristiques **partielles** d'une double liaison. Etat de résonance entre 2 types de liaisons : une simple et une double. La liaison peptidique est plus courte ($\approx 1,33 \text{ \AA}$) qu'une simple liaison ($\approx 1,47 \text{ \AA}$), et plus longue qu'une vraie double liaison ($\approx 1,30 \text{ \AA}$). L'**oxygène** du carbonyle étant partiellement **néгатif** et le **nitrogène** (=azote en anglais) de l'amide partiellement **positif**, on a formé un **dipôle électrique**.

2) **Rigidité** de la liaison peptidique. Les 6 atomes (C, N, 2C*, O, H) impliqués dans la liaison peptide (*ceux en vert*) sont dans un **même plan** rigide. Les rotations sont possibles au niveau des liaisons N-C* et C*-C et sont impossibles au niveau de la liaison peptidique C-N. Elle est « **bloquée** » au milieu. *On rappelle que C* = C asymétrique = 4 groupements différents*

3) **Absence de charge mais présence de polarité**. Les groupements C=O et N-H de la liaison peptidique ne sont pas chargés, et ni libèrent ni acceptent de protons dans la zone de pH comprise entre 2 et 12. Donc les **groupements chargés des polypeptides et des protéines correspondent uniquement au groupement N-terminal** (alpha amine), **C-terminal** (alpha carboxyle) et **tout groupement ionisé des chaînes latérales** des AA du polypeptide. \$\$ Cependant, les groupements C=O et N-H de la liaison peptidique sont polaires et impliqués dans des liaisons hydrogènes (par exemple dans les hélices alpha et les feuilletts bêta). \$\$





Résumé +++ sur les liaisons peptidiques :

- caractéristiques partielles de double liaison et configuration trans (en général)
- rigides avec les atomes dans le même plan
- non-chargées mais polaires

A retenir : les chaînes latérales jouent un rôle majeur dans la diversification des protéines. Elles sont responsables des propriétés spécifiques des protéines dont : la charge électrique, l'hydrophobicité, les modifications post-traductionnelles etc.

II) Structure tridimensionnelle des protéines

Rappelez vous du schéma en début de fiche des AA, qui fait un gros résumé de la structure tridimensionnelle d'une protéine.

On va détailler chaque structure

3 à 4 structures différentes :



Structure **primaire** : Séquence linéaire des AA reliés entre eux par des liaisons peptidiques.

Structure **secondaire** : C'est un premier degré de complexité dans l'espace. C'est une organisation tridimensionnelle locale de la chaîne peptidique. Ce sont des régions au sein des chaînes polypeptidiques avec des structures régulières, récurrentes et stabilisées par des liaisons hydrogènes entre certains acides aminés constitutifs.

Structure **tertiaire** : C'est l'ensemble des conformations tridimensionnelles d'une protéine. Permet d'acquérir la **fonction**.

Structure **quaternaire** : Conformation tridimensionnelle d'une protéine composée de plusieurs sous-unités polypeptidiques. **Toutes les protéines n'ont pas de structure quaternaire.**
On va revoir tout ça en détail juste après.

1) Peptides-polypeptides-protéines

Petit rajout de ma part car le prof n'explique pas (bien sûr c'est juste pour votre compréhension) :

- peptide = 2 à 9 AA - polypeptides = 10 à 50 AA - protéine = + de 50 AA

| | |
|--|---|
| <p><u>Dipeptides</u> = 2 AA reliés par une liaison peptidique (LP) Ex : - L'Aspartame composé de l'aspartate + Phénylalanine => édulcorant artificiel - Carnosine : Béta-alanine + Histidine => provient de la digestion du muscle</p> | <p><u>Octapeptide</u> : 8 AA, reliés par 7 LP Ex : L'Angiotensine 2 (hé oui il existe une Angiotensine 1 mais là osef) ouf le prof ne donne pas les 8 AA ! => Régulation de la pression artérielle chez l'Homme</p> |
| <p><u>Tripeptide</u> : 3 AA reliés par 2 LP Ex : - Glutathion (GSH) : glutamate + cystéine + glycine => <i>est un anti oxydant</i></p> | <p><u>Polypeptide</u> : De 10 à 50 AA Ex :- Insuline => hormone formée de 2 chaînes unies par 2 ponts disulfure inter-chaîne. Chaîne A = 21 AA; Chaîne B = 30 AA. L'Insuline est la seule hormone hypoglycémiante de l'organisme et joue un rôle majeur dans la régulation du métabolisme.</p> |
| <p>Protéines = + de 50 AA</p> | |

Bon là l'Insuline mérite de petites explications: Si vous faites le compte, 21 + 30 = 51 AA mais on vient de dire que après 50 AA on parle de protéine et non de polypeptide. En fait l'Insuline est composée de 2 chaînes polypeptidiques reliées par 2 ponts disulfure.





2) Masse / poids moléculaire des peptides et protéines

Définitions !

La masse moléculaire : est définie comme le **1/12 de la masse d'un atome de C12**. Exprimée en Dalton (D)

Le poids moléculaire : est défini comme le **ratio de la masse d'une particule sur le 1/12ème de la masse d'un atome de C12**. *C'est en fait tout simplement la masse d'une particule divisée par la masse moléculaire*. Le symbole est « Mr » pour « relative molecular mass ». Pas d'unité.

La masse moléculaire moyenne d'un acide aminé est de **113 D** (ou Da) *Si vous vous en rappelez bien dans la fiche AA on disait 110 Da. Les 2 sont justes*. Donc à partir de la masse moléculaire d'une protéine, on peut calculer le nombre d'AA qu'elle contient.

Ici, on va calculer la masse moléculaire de l'insuline :

Exemple : L'Insuline comporte 51 AA (21 pour la chaîne A et 30 pour la chaîne B). Donc la masse moléculaire « théorique » est estimée à $113 \times 51 = 5\,763$ D. En réalité, la masse moléculaire de l'insuline est de 6000 D.

3) Le protéome

C'est l'ensemble des protéines (codées par les gènes + celles qui en dérivent) qui permettent l'organisation et le fonctionnement de la cellule.

Le protéome de la levure est constitué d'environ 6000 protéines (qui proviennent d'environ 6000 gènes) alors que le **protéome de l'Homme** se compose de plus de **30 000 protéines**, sachant que l'Homme a environ **20 000 gènes codants**.

4) Relation entre la structure et la fonction d'une protéine

La **structure de la protéine détermine sa fonction** :

La fonction d'une protéine est dérivée de sa structure tridimensionnelle qui, elle, découle de sa structure primaire qui, à son tour, est déterminée à partir de la séquence ADN du gène correspondant +++

Pour rappel, les protéines ont une structure définie, ce qui leur permet d'exercer une fonction spécifique.

On retrouve 7 catégories fonctionnelles :

- Les protéines de **structure** : Fournissent une solidité structurelle aux cellules (par le biais du cytosquelette) et aux tissus (par le biais du collagène).
- Les **enzymes** : Catalysent les réactions chimiques dans la cellule et l'environnement cellulaire
- Les protéines **motrices** : Connectées au cytosquelette et qui permettent le mouvement des cellules et des tissus
- Les protéines de **transport** : Servent au transport de molécules à travers les membranes cellulaires
- Les protéines de **signalisation** : Pour la régulation de toutes les activités intra et extra-cellulaires
- Les **anticorps** : Impliqués dans les défenses immunitaires
- Les protéines de **transport et de stockage d'oxygène**





A) Structure primaire

La structure primaire correspond à l'ordre dans lequel les AA sont reliés entre eux par des liaisons peptidiques. *On le redit ++*

Elle constitue le squelette du peptide, les chaînes latérales des acides aminés sont des substituants à cette **épine dorsale**. 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**

Impact de la structure primaire sur la structure finale de la protéine et sur sa fonction.

Les connaissances de la structure primaire permettent de **prévoir**, mais en partie seulement, la structure tridimensionnelle et les propriétés fonctionnelles des peptides et protéines.

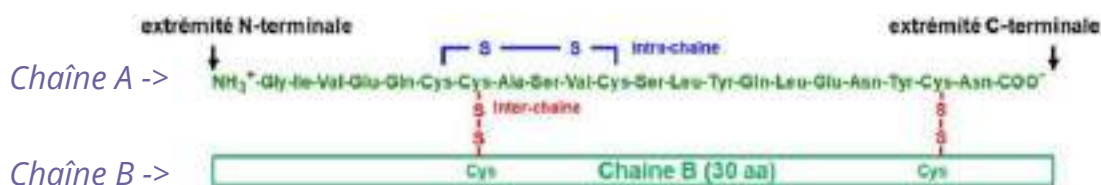
Donc on dit que **la structure primaire détermine (partiellement) la structure finale de la protéine.**

Une disposition des mêmes AA mais dans un ordre différent crée un polypeptide ou une protéine n'ayant **pas** la même fonction.

Certaines protéines contiennent **plusieurs chaînes polypeptidiques** tenues par des liaisons covalentes ou non covalentes.

Exemple : Structure de l'insuline bovine. On en parle encore, donc apprenez bien la structure de l'insuline

La chaîne A contient 21 AA et la B 30 AA, les chaînes prises séparément n'ont aucune fonction. Grâce aux 2 ponts disulfures, les 2 chaînes se lient et donnent l'insuline bovine. Ce sont des liaisons covalentes inter-chaînes. Le 3ème pont disulfure est intra-chaîne.



B) Structure secondaire

La structure secondaire d'un peptide ou d'une protéine correspond à son **premier 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 (les plus courants sont l'hélice alpha et les feuillets bêta)
- **Thermodynamiquement favorable**

La structure se complexifie pour avoir un niveau énergétique le plus bas possible : on passe d'une molécule peu stable à une molécule de plus en plus stable

Le Tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite





Les structures répétitives: **hélices alpha** et **feuilletés bêta** (60% des protéines sont sous ces formes)

- L'hélice α

Structure de forme **hélicoïdale**. Structure **répétitive**

Enroulement de la chaîne polypeptidique avec une projection vers l'extérieur des groupements des chaînes latérales des AA dans le but d'avoir le moins d'encombrement stérique.

Cette structure hélicoïdale est stabilisée par des **ponts hydrogènes intra-chaînes**, placés de façon régulière. Le pont H existe entre l'H du groupement aminé de la liaison peptidique d'un AA et l'oxygène du groupement carbonyle de la liaison peptidique d'un autre AA situé à **4 AA** en aval dans la structure primaire (entre n et $n+4$).

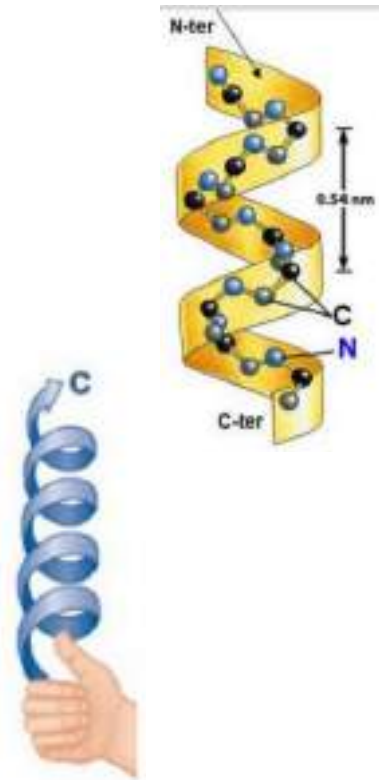
Ces ponts hydrogènes sont **parallèles** à l'axe de l'hélice α . L'hélice est **extensible et élastique**.

Chaque tour d'hélice contient **3,6 acides aminés**.

Si on regarde l'hélice dans le sens de la séquence primaire, elle tourne dans le sens des aiguilles d'une montre. Le pas est à droite. On dit aussi hélice droitère. Les hélices alpha tournent presque toujours dans le sens de la main droite.

Certains AA perturbent la formation d' α -hélice :

- La **Proline** perturbe l'organisation de l'hélice alpha => . Son groupement amine secondaire n'est pas compatible d'un point de vue géométrique avec la spirale à pas à droite + il insère un coude dans la chaîne.
- AA **chargés** (Glu, Asp, His, Lys, Arg) altèrent l'organisation de l'hélice α par **formation de liaisons ioniques ou électrostatiques**.

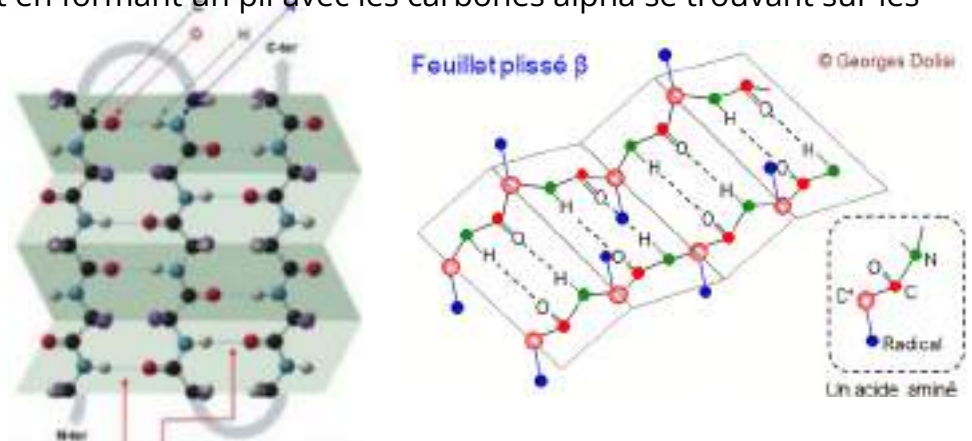




- Le feuillet β -plissé

Structure répétitive et **inextensible**, le feuillet β -**plissé** est une structure plus étirée que l' α -hélice. En effet, la distance projetée sur l'axe du brin entre 2 AA est plus grande que celle de l' α -hélice.

Il est constitué de segments de la chaîne peptidique qui s'alignent côte à côte pour former une structure en zigzag. Cette conformation a un aspect plissé étant donné que les plans des liaisons peptidiques se suivent en formant un pli avec les carbones alpha se trouvant sur les lignes de plicatures.



Les segments des chaînes peptidiques sont reliés entre eux par une liaison H entre l'H du NH d'un AA sur une chaîne et l'O du carbonyle d'un AA de la chaîne adjacente.

Il n'y a **pas de nombre particulier d'AA pour la liaison H** (différence avec l'hélice α). Contrairement à l'hélice alpha, dans le feuillet bêta, les **liaisons H ne sont pas entre AA à une distance définie**.

Les groupements des chaînes latérales d'un feuillet bêta-plissé s'étendent au-dessus et au-dessous du plan du feuillet.

Il existe 2 types de feuillet β -plissé :

Parallèles : (moins fréquents et moins stables ++). Les chaînes sont dans le même sens et parallèles entre elles

Anti parallèle : Les chaînes sont parallèles entre elles mais de sens opposés



Les AA fréquemment impliqués dans cette structure :

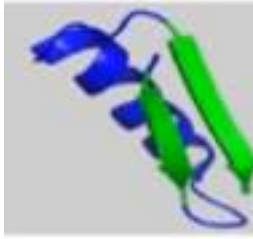
- Valine (Val)
- Isoleucine (Ile)

Les AA qui défavorisent cette structure :

- proline
- lysine



En général une protéine n'est pas structurée uniquement en hélices α ou feuillets β , mais en un mélange des deux : Organisation feuillet – hélice – feuillet (Exemple d'un motif β alpha-béta présent dans la structure de l'actine).



en vert : 2 feuillets bêta parallèles
en bleu : hélice alpha

En moyenne, 60% d'une protéine est sous forme d'hélices alpha et feuillets bêta.

Les structures non répétitives : coudes et boucles

• Coude bêta

Ils se retrouvent à la **surface** des protéines et des polypeptides. Ils ne sont pas des structures secondaires répétitives.

Rôle important : permettent les **changements de direction** dans les protéines.

On les retrouve souvent entre deux brins antiparallèles et entre un brin bêta et une hélice alpha.

Dans les protéines globulaires, qui sont compactes, **1/3 des AA constituent les coudes** permettant à la chaîne protéique de changer de direction et de produire ces structures très denses.

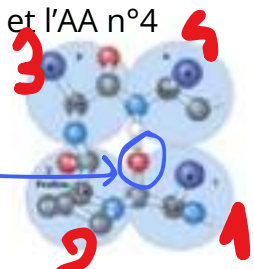
La structure du coude : il s'agit d'un court segment de 4 AA qui sont souvent :

- **Position 3 : une glycine** (petit et flexible)
- **Position 2 : une proline** (non flexible, presque en angle droit) responsable du changement de direction (*là ça fait 40 000 fois qu'on le répète pour que ça rentre dans vos petits cerveaux*) et d'une liaison peptidique due à sa position en **CIS**.

La structure est stabilisée par une liaison H entre l'AA n°1 (oxygène du carbonyle) et l'AA n°4 (l'amide).

Les liaisons peptidiques des deux AA centraux ne participent pas à des liaisons H inter-résidus.

liaison H entre AA1 et AA4



Rôle particulier de la proline

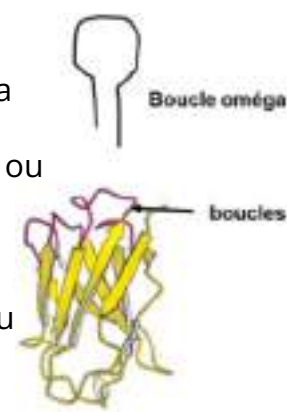
- dans les hélices alpha : la proline n'est pas fréquente à cause de son angle fixe qui perturbe la spirale.
- dans le feuillet bêta : la proline, à cause de son angle fixe, peut perturber la configuration du feuillet bêta. Peu probable d'en retrouver.

• Boucles (=omega loop)

Boucle, ou omega loop en anglais, pour sa ressemblance avec la lettre grec omega en capitale. Structure non répétitive.

Les boucles ressemblent aux coudes mais sont généralement **plus longues** (6 AA ou plus) avec des structures plus variées et moins bien définies que les coudes.

Les deux structures, coudes et boucles, se situent à la **surface des protéines** et ainsi participent souvent aux interactions des protéines avec d'autres protéines ou molécules.

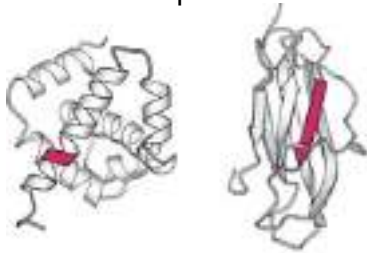


Prévisions structurelles :

Pour l'étude des protéines, il est important de pouvoir faire des prévisions concernant la structure secondaire. Ces prédictions peuvent être basées sur la structure primaire, par la fréquence relative de certains AA dans les hélices alpha et les feuillets bêta. *En gros, à partir de notre séquence d'AA, on va essayer de deviner quelle pourrait être la structure secondaire formée. Hélice alpha ? Feuillet bêta ?*

Néanmoins ces prévisions de structure secondaire ont leurs limites car elles sont basées sur des séquences primaires de 6 ou moins d'AA. Elles sont seulement correctes à 60-70%.

En fait, le contexte des autres interactions est critique, car la même séquence d'AA peut adopter soit une conformation d'hélice alpha soit de brin bêta, selon la configuration générale de la protéine.



Exemple : Même séquence de 6 AA dans l'hélice alpha ou dans le feuillet bêta → **VDLLKN**

C) Structure tertiaire



Elle correspond à la structure tridimensionnelle globale de la protéine qui résulte du repliement suite à des torsions et des pliages de la chaîne peptidique sur elle-même.

Cette organisation a pour but d'obtenir un **niveau énergétique le plus faible possible**. Relations spatiales non répétitives impliquant des AA non adjacents dans la séquence primaire.

Elle est :

- **Non linéaire**
- Mise en place et stabilisée par des interactions ou **liaisons non covalentes** ayant des niveaux d'énergie faible ou moyen
- Mise en place et stabilisée par des **liaisons covalentes** : ponts disulfures (niveau d'énergie élevé)
- **Indispensable pour que la protéine soit fonctionnelle**. (Cependant, certaines protéines existent sous forme quaternaire, ces protéines auront besoin de la structure quaternaire pour acquérir leur fonction.)

Au niveau de la structure tertiaire, deux types principaux de protéines existent : les protéines **fibreuses (= en bâtonnets)** (*kératine alpha, collagène*) et les protéines **globulaires** (*myoglobine*).

1) Stabilisation de la structure tertiaire

Cette stabilisation se fait grâce à des liaisons ou à des interactions entre différentes molécules qui sont sur les chaînes peptidiques.

- Liaisons non-covalentes : les liaisons **non polaires** (=hydrophobes)

-Energie **moyenne**.

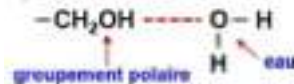
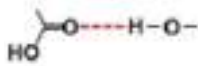
-**Indépendantes du pH**.

Pour d'éviter le contact avec l'eau, les groupements des chaînes latérales des AA non polaires se mettent à l'intérieur de la protéine, loin de l'environnement aqueux. Cela crée un centre apolaire basé sur des interactions hydrophobes entre des groupements non polaires (de type alkyle ou aromatique).



- Liaisons **non**-covalentes : les liaisons polaires (=hydrophiles) et liaisons hydrogène

-**Faible** énergie.
-**Dépendantes du pH.**



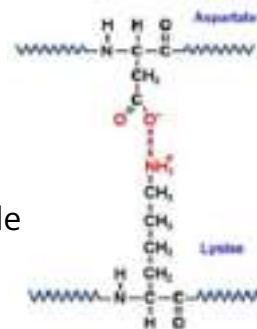
Se font entre un groupement polaire de deux AA ou entre de l'eau et un groupement polaire d'un AA à la surface de la protéine.

- Liaisons **non**-covalentes : les liaisons **ioniques** ou **électrostatiques**.

- **Faible** énergie.

-**Dépendantes du pH.**

Entre un groupement chargé négativement d'une chaîne latérale d'un AA (exemple aspartate) avec un groupement chargé positivement de la chaîne latérale d'un autre AA (exemple lysine).



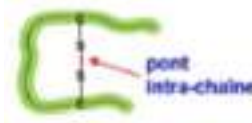
- Liaisons **covalentes** : les **ponts disulfures**

-**Forte** énergie.

Formés entre les groupements (SH) de 2 cystéines d'une même chaîne polypeptidique (**pont intra-chaîne**) ou de 2 chaînes différentes (**pont inter-chaîne**).

Leur formation nécessite la présence d'enzymes ou d'agents oxydants.

Ces liaisons fortes diminuent la flexibilité de la protéine.



2) Les motifs et les domaines de la structure tertiaire

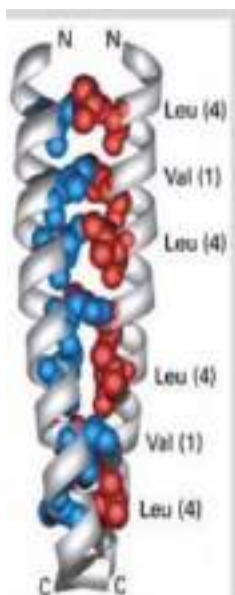
La structure tertiaire des protéines (ayant en général plus de 150-200 AA) peut contenir plusieurs régions distinctes appelées domaines, avec des caractéristiques structurales et fonctionnelles spécifiques, reliés par des **régions de liaison**.

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

Les motifs et les domaines peuvent donner une indication sur la fonction de la protéine (mais pas toujours).

En général un domaine est plus grand qu'un motif.

- **Le motif coiled coil** (hélices torsadées)



Se retrouve dans de nombreuses **protéines fibreuses structurelles** qui s'auto-associent en oligomères grâce à ce motif.

Se retrouve aussi dans les **protéines qui lient l'ADN** (facteurs de transcription)

Chaque polypeptide contient une hélice α avec des répétitions de **7 AA** (=répétitions « heptad ») de résidus **hydrophobes** dont :

- La Valine
- L'Alanine *Mnémono : avec MA Vie on est toujours "côte à côte" (=coiled coil)*
- La Méthionine

Les résidus hydrophobes d'une hélice vont interagir avec les résidus des autres hélices -> formation de **liaisons hydrophobes**.

Les hélices α peuvent être amphipatiques (hydrophobes + hydrophiles) avec :

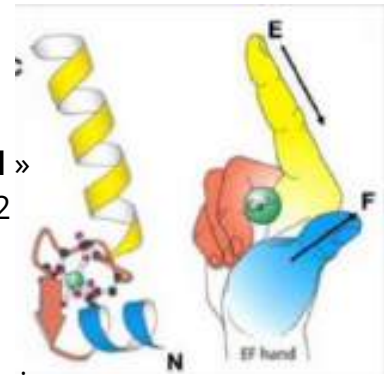
- Des AA **hydrophiles** faisant face sur **l'extérieur**
- Des AA **hydrophobes** situés à **l'intérieur** (poche hydrophobe)





Le motif hélice-Boucle-hélice (=helix-loop-helix)

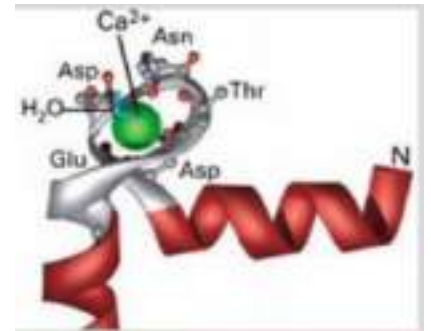
C'est l'association de 2 hélices α liées à une boucle formée d'une douzaine d'acides aminés. Il a la forme d'une **main**, appelé « **EF hand** » en anglais, dans laquelle l'**ion Ca^{2+}** se situerait dans la paume et les 2 hélices (E et F) formeraient le pouce et l'index relevés.



Présent dans de nombreuses **protéines qui fixent le calcium** et aussi dans certains **facteurs de transcription (liant l'ADN)**

Ce motif de **liaison au calcium** (EF hand motif) est présent dans plus de 100 protéines de liaison au calcium.

Présence d'AA hydrophiles à des positions critiques dans la boucle.
Thréonine, asparagine : AA polaires non chargés.
Aspartate, glutamate : AA polaires et chargés



Les atomes d'oxygène de ces résidus d'AA et une molécule d'eau lient l'ion calcium.

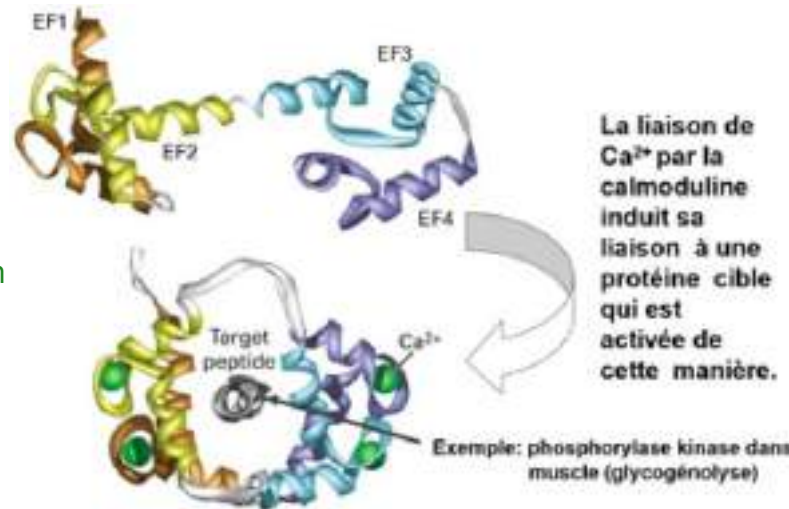
Exemple d'une protéine : la **calmoduline**

Composée de 4 motifs hélice-loop-hélice (EF1, EF2, EF3, EF4) et chaque motif peut lier un ion calcium. En tout, la calmoduline permet de fixer 4 molécules de Ca^{2+} .

Zoom sur la calmoduline :

C'est la liaison du calcium par la calmoduline qui va favoriser l'interaction du complexe calmoduline-calcium à une protéine cible. Cette interaction induit un changement de conformation dans la protéine cible qui, ainsi, devient active.

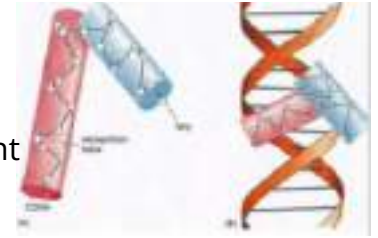
Ce mécanisme explique l'activation de la phosphorylase kinase B en phosphorylase kinase A active. Cette enzyme est impliquée dans la glycogénolyse dans le muscle.





Le motif hélice-coude-hélice (=helix-turn-helix)

Composé de 2 hélices α (chacune de 7 à 9 AA) reliées par un court segment protéique (2 à 6 AA) formant un « tournant » ou coude. Tout le motif comprend une 20aine d'AA.



Il a un rôle dans la **liaison à l'ADN**. Il est aussi présent dans plusieurs facteurs de transcription.

Les 2 hélices n'ont pas le même rôle :

- Une **hélice de reconnaissance** (en rouge) de séquences spécifiques de l'ADN : se lie au grand sillon de l'ADN à travers une série de liaisons H et de Van der Waals avec les bases de l'ADN.
- La seconde hélice (en bleu), **stabilise** l'interaction entre la protéine et l'ADN par interaction hydrophobe avec l'hélice de reconnaissance.

ATTENTION, ne pas confondre les motifs Hélices-Coude-Hélices avec les motifs Hélices-Boucles-Hélices !

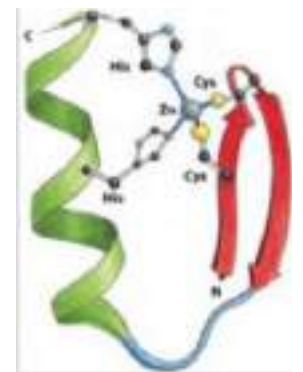
- **Le motif à doigt de zinc** (zinc finger)

Commun aux **protéines qui lient aussi bien l'ADN que l'ARN**.

Composé de 25 à 30 AA, avec une hélice α et 2 brins β .

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

Remarque : L'ion de zinc n'interagit pas avec l'ADN mais stabilise la structure.

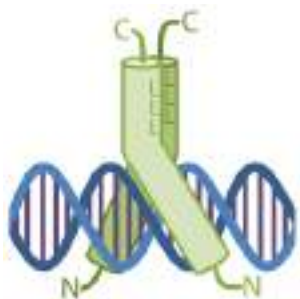
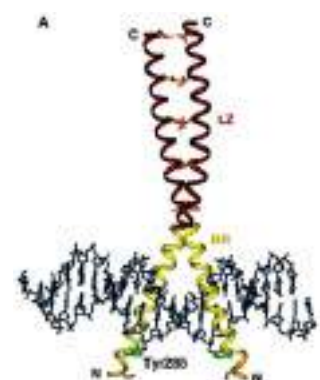


- **Le domaine bZIP** (basic leucine zipper) *Et là attention, on parle bien de DOMAINE, et pas de motif*

Se retrouve dans de nombreuses protéines eucaryotes de **liaison à l'ADN**.

§§ La partie **basique** et positive (riche en lysine/arginine) de la région **N-terminale** du domaine médie la liaison à des **séquences spécifiques de l'ADN** (DNA binding Domain). \$\$

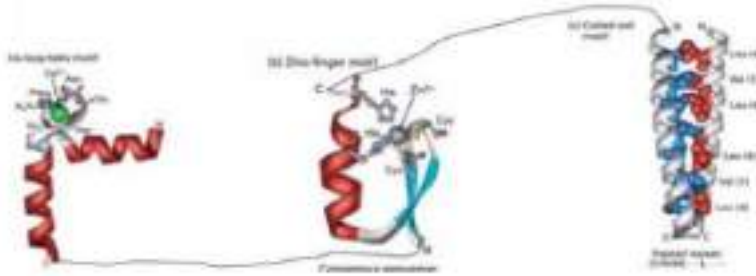
La **région C-terminale** en hélice α contient la partie avec la **leucine zipper** ou « glissière à leucine ». Cette partie est nécessaire afin de maintenir ensemble (de dimériser) les deux chaînes (E et F) du facteur de transcription.





De nombreuses protéines peuvent être une mosaïque de différents motifs/domaines en séquence linéaire (qui reproduit la séquence dans le gène). Cela permet à la protéine de réaliser de multiples fonctions.

Exemple d'une protéine qui contient successivement un motif Hélice-Boucle-Hélice, un motif de doigt de Zinc et un domaine Coiled-Coil



La structure tertiaire des protéines supérieures à environ 150-200 AA résulte de plusieurs régions distinctes appelées « domaines » avec des spécificités structurales et fonctionnelles, reliés par des régions « de liaison » (domaine = structure super-secondaire).

3) La dénaturation des protéines

Def... Dénaturation : **Processus physique qui détruit les structures secondaires, tertiaires et quaternaires** de la protéine.

->La perte de cette organisation structurale induit la **perte de la fonction** de la protéine.

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

Ce processus peut être réversible après disparition des causes/agent dénaturant, mais la plupart des protéines une fois dénaturées, restent altérées. Les protéines dénaturées sont le plus souvent **insolubles** et **précipitent** dans la solution.

Une dénaturation peut être provoquée par :

- Un changement de pH (Bases/acides Fort) provoquant des modifications des capacités d'interactions ioniques (ponts salins, liaisons H) impliquées dans la stabilité de la structure de la protéine
- Des composés organiques (urée), détergents ou encore la chaleur qui peuvent rompre les liaisons H, en altérant les liaisons hydrophobes.



On voit à gauche, que dans l'œuf cru, la protéine étudiée est repliée, elle est fonctionnelle

A droite, lorsque l'œuf est cuit, la chaleur fait que les liaisons sont rompues, la protéine perd sa fonction

- Les ions des métaux lourds (Plomb) provoquent une perturbation des ponts salins et ponts disulfures





4) Altération de la structure tridimensionnelle des protéines

Deux raisons principales sont à la base de la **conformation anormale** ou du **repliement erroné** des protéines :

Les anomalies de structure primaire suite à une **mutation d'un AA**

Peut modifier la structure et la fonction de la protéine qui peut se retrouver altérée.

Exemple : La drépanocytose

Le glutamate en position 6 de la chaîne bêta de l'HbA (hémoglobine A) est muté en une Valine.

Glutamate → Valine

L'**HbA** est remplacée en **HbS**. Le problème c'est que l'HbS (forme désoxygénée de l'Hb polymérise facilement ce qui provoque **une déformation des érythrocytes en faucille** (HbS pour Sickle=faucille), les rendant fragiles et peut engendrer une obstruction des capillaires sanguins.



Dysfonctionnement des protéines d'assemblage

Dans de nombreuses **maladies neurodégénératives**, le cerveau contient des dépôts d'agrégats protéiques insolubles ou extracellulaires avec un rôle pathogène probable.

Exemples :

Maladie d'Alzheimer : peptide A bêta

Maladie de Parkinson : alpha-synucléine

Maladie de Creutzfeldt-Jacob : protéine à prion

Tous ces exemples permettent de montrer encore une fois le lien entre la structure de la protéine et sa fonction

D) Structure quaternaire

C'est le dernier niveau de structuration des protéines. C'est un assemblage, ou oligomérisation, de 2 ou plusieurs chaînes polypeptidiques. On considère chaque chaîne comme une sous-unité.

- Quand les chaînes sont identiques : **homo-oligomérisation**
- Quand les chaînes sont différentes : **hétéro-oligomérisation**

L'assemblage des protéines dans la cellule s'effectue par complémentarité et est stabilisé par différentes interactions :

- Des interactions électrostatiques : impliquent des groupements ioniques (liaisons H par exemple)
- Des liaisons hydrophobes
- Des ponts disulfures très rarement (liaison covalente)

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

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





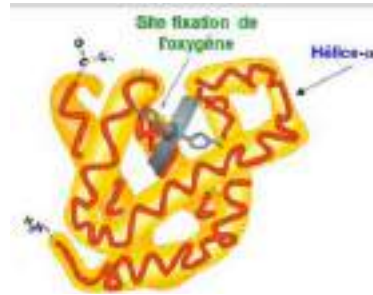
2 grandes familles de protéines : les protéines globulaires et les protéines fibrillaires

- Les protéines globulaires

Structure compacte et de forme sphérique.

Composition variable :

- Soit tout α
- Soit tout β
- Soit un mélange α et β qui alternent
- Soit α et β qui sont séparés



Le plus souvent les résidus hydrophiles sont à la surface de la protéine et les résidus hydrophobes sont plutôt à l'intérieur. *C'est toujours la même chose: ce qui est hydrophobe est au cœur de la protéine, ce qui est hydrophile est en surface en contact avec l'eau*

Elles ont des fonctions de **synthèse**, de **transport** et sont **impliquées dans le métabolisme cellulaire**.

Exemple : la myoglobine est de structure compacte et riche en hélices alpha. Cette protéine est impliquée dans le stockage et la diffusion de l'oxygène au niveau des muscles squelettiques et cardiaques.

- Les protéines fibrillaires

Protéines de forme longue et semblables à des fibres.

Toutes les protéines fibrillaires sont insolubles dans l'eau en raison de leur fort pourcentage en AA apolaires à la fois à l'intérieur et à l'extérieur de la chaîne polypeptidique.

La présence de ces AA apolaires à la surface des protéines induit des associations entre elles pour former des superhélices et des complexes supramoléculaires.

Certaines protéines fibrillaires sont riches en hélice α , d'autres en feuillet β .

Exemple 1 : Les kératines α sont riches en hélices α . Composés essentiels des cheveux, de la peau et des ongles. Elles sont composées à partir de 7 AA hydrophobes en séquences répétitives (Ala, Val, Leu, Ile, Met et Phe).

Cette composition particulière va permettre à 2 hélices de s'enrouler l'une sur l'autre et d'être stabilisées par des interactions hydrophobes. De plus, ces hélices sont riches en Cys ce qui donne lieu à la formation de nombreux ponts disulfures qui stabilisent d'avantage la structure.

Exemple 2 : La protéine fibroïne de la soie est riche en feuillet β .





1) De la structure à la fonction

On va étudier **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
- Le **Récepteur à activité tyrosine kinase** (=RTK) : signalisation par hormones / facteurs de croissance

La suite dans un prochain épisode...

Non en vrai je vous coupe cette fiche en 2 cours car elle est hyper longue. Et pour la TTR je veux que vous connaissiez déjà cette première partie sur le bout des doigts pour pouvoir apprendre tranquillement la suite durant le semestre. Je sais que cette fiche peut vous paraître assez difficile la première fois que vous la lisez mais ne vous inquiétez pas à force de la revoir ça passe, et ça devient même sympa à apprendre. Rappelez vous bien qu'il n'y a pas de pièges en bioch donc si vous apprenez vous aurez les points.

Et comme à chaque fois, votre moment préféré: les dédis!!

Dédi à mes co-tut qui sont tous géniaux et avec qui on fait une équipe d'enfer

Dédi à vous qui avez fini cette fiche assez dure mais que vous n'impasserez pas. Attention je vous vois!!

Anti dédi à la SV parce que c'est quand même assez chiant

Anti dédi à l'anglais-> le CRL (franchement qui a réellement fait de l'anglais pendant les 10 heures de CRL ?)

Re anti dédi à l'anglais parce que j'ai eu 6 au partiel, et je vous jure que je suis pas si nulle que ça en anglais (heureusement y'avait pas de note éliminatoire ! J'ai quand même eu un bon coup de flip)

Anti dédi à la nourriture pas folle du RU mais quand même dédi à lui parce que ça m'évite de faire la cuisine le midi

Et pour finir dédi à Virgile de la Tourette qui m'a aidée à comprendre certaines notions en chimie et en SV

Voilà c'est fini pour aujourd'hui, tout pleins de bisous

