

LES PROTÉINES

I) LIAISON PEPTIDIQUE

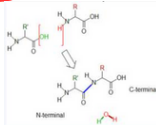
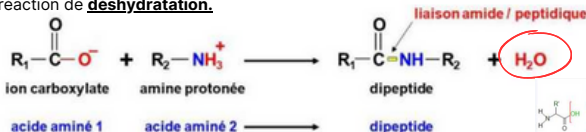
Comme nous l'avons vu dans la fiche des acides aminés, les Aa sont reliés entre eux par une **liaison peptidique**, pour former :

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

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

L'ion carboxylate (COO⁻) d'un Aa réagit avec l'amine protonée (NH₃⁺) d'un second Aa. En résulte une liaison amide appelés "liaison peptidique".

Remarque : La réaction entre les deux ions libère une **molécule d'eau (H₂O)** = il s'agit donc d'une réaction de **déshydratation**.



Exemple : condensation de l'Alanine avec la Valine

-> formation de 2 peptides différents appelés "isomère de structure"

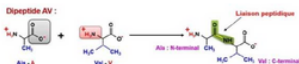
- Ala-Val
- Val-Ala



++ La lecture et l'écriture du peptides'effectue TOUJOURS de l'extrémité N-terminale (où ce trouve le groupement amine) **vers l'extrémité C-terminale** (où se trouve le groupement carboxylate)

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.

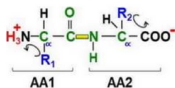
La liaison peptidique est **toujours en configuration TRANS**.

C'est-à-dire que les chaînes latérales ne sont **pas du même côté** afin d'éviter un encombrement stérique, ce qui augmente la stabilité de la structure.

ATTENTION EXEPTUT'
La proline est en **CIS**

Plusieurs particularités de la liaison peptidique dues à sa nature :

- 1) Elle possède les caractéristique d'une **double liaison**. La liaison peptidique est **plus courte** ($=1,33 \text{ \AA}$) qu'une **simple liaison** ($=1,47 \text{ \AA}$), et **plus longue** qu'une **vraie double liaison** ($=1,30 \text{ \AA}$). L'**oxygène** du carbonyle étant partiellement **négatif** et le **nitrogène** (=azote) de l'amide partiellement **positif**, on a formé un **dipôle électrique**.
- 2) **Rigidité** de la liaison peptidique. Les 6 atomes (C, N, $2C^\alpha$, O, H) du groupe peptide (ceux en vert) sont **dans un même plan rigide**. Les rotations sont **possibles** au niveau du **N-C α** et du **C α -C** et sont **impossibles** au niveau de la liaison peptidique **C-N**. Elle est « **bloquée** » au milieu.



- 3) **Absence de charge mais la présence de polarité**. Les groupements **C=O** et **NH** de la liaison peptidique ne sont **pas chargés**, et ni libèrent ni acceptent de protons dans la zone de pH comprises 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 NH de la liaison peptidique sont **polaires** et impliqués dans des **liaisons hydrogènes**.

On RECAPITUT'

Les liaison peptidiques ...

- ont des caractéristiques de **double liaison** et
- ont une configuration **trans** (en général)
- sont rigides avec les atomes dans le même plan
- sont **non-chargés** mais **polaires**

On retient bien : Ce sont les chaîne latérales qui jouent le rôle majeur dans la diversification des protéines, elles sont responsables de leurs propriétés spécifique (la charge électrique, l'hydrophobicité ...) J'espère que vous avez bien compris ça les loulous, c'est la base!

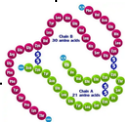
II) LA STRUCTURE 3D DES PROTÉINES

3 à 4 structures différentes :

- **structure primaire** = Séquence linéaire des Aa reliés entre eux par des liaisons peptidiques (LP).
- **structure secondaire** = 1er degrés de complexité dans l'espace, organisation tridimensionnelle locale de la chaîne peptidique, avec des structures régulières, récurrentes et stabilisées par des LH (Liaisons Hydrogène) entre certains Aa qui constituent la chaîne.
- **structure tertiaire** = C'est l'ensemble des conformations tridimensionnelles d'une protéine. Permet d'acquérir la **fonction**.
- et la **structure quaternaire*** = : Conformation tridimensionnelle d'une protéine composée de plusieurs sous-unités polypeptidiques. **Toutes les protéines n'ont pas de structure quaternaire.** On va voir tout ça en détail juste après. . .

1) Exemples de peptides-polypeptides-protéines

<p>Dipeptide = 2 Aa reliés par une LP</p> <ul style="list-style-type: none">• Aspartame : Aspartate + Phénylalanine => édulcoant artificiel• Carnosine : Béta-alanine + histidine => provient de la digestion du muscle	<p>Tripeptide : 3 Aa reliés par 2 LP</p> <ul style="list-style-type: none">• Glutathione (GSH) : glutamate + cystéine + glycine
<p>Octapeptide : 8 Aa, 7 LP</p> <ul style="list-style-type: none">• Angiotensine 2 => Régulation de la pression artérielle chez l'homme	<p>Polypeptide : De 10 à 50 AA</p> <ul style="list-style-type: none">• Insuline : Hormone formée de 2 chaînes unies par 2 ponts disulfure inter-chaîne. Chaîne A 21 acides aminés, chaîne B 30 acides aminés. Seule hormone hypoglycémiante de l'organisme et joue un rôle majeur dans la régulation du métabolisme



Petite appartée :

Si on fait le compte on a 51 Aa au total pour l'insuline,

On est d'accord ça fait plus que 50 donc on devrait plus la ranger dans protéine que dans polypeptide, mais franchement je pense pas que le prof aille chercher dans ce genre de piège

2) Masse / poids moléculaire des peptides et protéines

Petite Def :

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

Le **poids moléculaire** = 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). Donc à partir de la masse moléculaire d'une protéine, on peut calculer le nombre d'AA qu'elle contient.

Exemple : L'Insuline

Ce polypeptide 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 de l'insuline est de **6000 D**.

3. Le protéome

Def : 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. La relation structure/fonction d'une protéine

La structure détermine leur 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. *ça on retient ++*

Rappelez- vous, les protéines ont une structure définie qui leur permet d'exercer une fonction spécifique.

On retrouve 7 catégories fonctionnelles :

- Les **protéines de structure** : Fournissent une solidité structurelle aux cellules (cytosquelette) et aux tissus (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 molécule 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 stockage d'oxygène**

LA STRUCTURE PRIMAIRE

La 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**

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

+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 : L'insuline bovine

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.



LA STRUCTURE SECONDAIRE

Elle correspond à son 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 (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

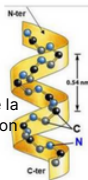
Les structures répétitives (60% des protéines sont sous ces formes)

1. L' α -hélice

- Structure de forme **hélicoïdale**
- Enroulement de la chaîne polypeptidique avec une projection **vers l'extérieur** des groupements des **chaînes latérales des Aa**

But => avoir moins d'encombrement stérique.

- Cette structure hélicoïdale est stabilisée par des **ponts hydrogène intra-chaînes**, placés de façon régulière. Ils se forment entre l'**H** du **groupe amine** (NH_3^+) de la liaison peptidique d'un Aa et l'**oxygène** du groupement **carbonyle** (COO^-) de la liaison peptidique d'un autre Aa situé à **4 Aa en aval** dans la structure primaire
- Ces ponts hydrogène sont **parallèles à l'axe de l' α -hélice**
- L'hélice est **extensible** et **élastique**.
- **Chaque tour d'hélice contient 3,6 acides aminés. ++**
- l'hélice tourne dans le **sens des aiguilles d'une montre** et le pas est à droite = "hélice dextrogyre" (Les hélices alpha tournent presque toujours dans le sens de la main droite.)

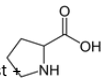


Certains AA perturbent la formation de α -hélice :

- 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.
- Les **Aa chargés** (Glu, Asp, His, Lys, Arg) => par la formation de liaisons ioniques ou électrostatiques

2. Le feuillet β -plissé

- Structure **inextensible**,
- plus étirée que l'hélice alpha, la distance projetée sur l'axe du brin entre 2Aa est **plus grande** que celle de l' α -Hélice.

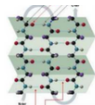


Il est constitué de segments de la chaîne peptidique qui s'alignent côte à côte pour former une **structure en zigzag**. Cette conformation a un **aspect plissé** étant donné que les plans des liaisons peptidiques se suivent en formant un pli avec **les carbones alpha se trouvant sur les lignes de plicatures**.

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.

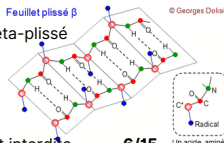
Contrairement à l'hélice-alpha :

- 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.
- De plus, les groupements des **chaînes latérales** d'un feuillet bêta-plissé s'étendent **au-dessus** et **au-dessous** du plan du feuillet.



Feuillet plissé β

© Georges Dolci



+Il existe 2 types de feuillet β -plissé : +

Parallèles :

(moins fréquents et moins stable ++). Les chaînes **sont dans le même sens et parallèles entre elles**



Anti parallèle :

Les chaînes sont **parallèles** entre elles mais de **sens opposés**



Aa fréquemment impliqués dans cette structure :

- Valine (val)
- Isoleucine (Ile)

Aa qui défavorisent cette structure :

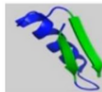
- Proline
- Lysine

En général une protéine n'est pas structurée uniquement en α -hélices ou feuillets β , mais en un **mélange des deux** : Organisation feuillet – hélice – feuillet

Exemple : motif bêta-alpha-bêta présent dans la structure de l'**actine**

en vert : 2 feuillets bêta parallèles

en bleu : hélice alpha



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

Les structures secondaire NON- répétitive

3. Coude Bêta

- Ils se trouvent à la **surface** des protéines et des polypeptides
- Rôle important => **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 globulaire, compactes : **1/3 des Aa constituent les coudes** permettant à la chaîne protéique de changer de direction + produire une structure très dense

La structure du coude :

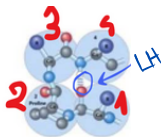
Court segment de **4 Aa**, le plus souvent on retrouve

- **1 Glycine en Position 3** (car petit est flexible)
- **1 Proline en Position 2** (non flexible, presque en angle droit)

La Proline qui est responsable du changement de direction (*on le rappelle encore une fois pour que ça rentre*) et d'une liaison peptidique due à sa position en **CIS**.

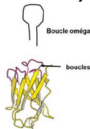


- La structure est stabilisée par une **liaison H entre l'Aa n°1** (oxygène du carbonyle) **et l'Aa n°4** (l'amide).
- Les liaisons peptidiques des deux Aa centraux ne participent pas à des liaisons H inter-résidus.



4. Boucle ou Omega loop (en anglais => ressemble à la lettre grec Omega)

- ressemblance avec les coudes, mais généralement **plus longues (6 ou + Aa)**
- structures plus variées et - bien définies que les coudes
- tout comme les coudes se situent à la **surface** des protéines
- Ainsi, ce sont des Aa qui **participent souvent aux interactions**



Prévisions Structurelle

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.

Néanmoins ces prévisions ont leurs **limites** :

Elles sont basées sur des séquences primaires de 6 ou moins d'Aa. Elles sont seulement correctes de **60 à 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.

LA STRUCTURE TERTIAIRE

-> Structure **3D globale** de la protéine

-> résulte du repliement suite des **torsions** et des **pliages** de la chaîne peptidiques sur elle-même

BUT : 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)
- 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)**

- Énergie moyenne.
- Indépendantes du pH.
- Pour 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

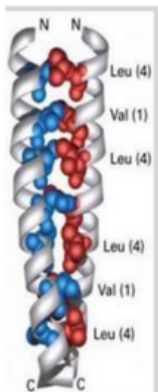
La structure tertiaire des protéines (ayant en général plus de 150-200 AA) peut contenir **plusieurs régions distinctes** appelées **domaines**, avec des caractéristiques structurales et fonctionnelles spécifiques, reliés par des régions de liaison.

++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**.

On a détaillé 5 motifs : Coiled Coil, Helix-loop-helix, Helix-Turn-Helix, Zinc Finger et bZIP

• 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
- La Méthionine

*Mnémono : avec MA Vie on est toujours
"côte à côte" (=coiled coil)*

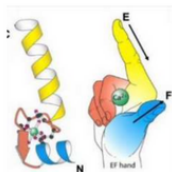
Les résidus hydrophobes d'une hélice vont interagir avec les résidus des autres hélices -> formation de **liaisons hydrophobes**.

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

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

Bon j'espère que vous avez bien compris ça, c'est toujours la même chose vous avez vu !

• Le motif hélice-boucle- hélice (helix-loop-helix)



-> Association de **2 hélices α liées à une boucle** formée d'une douzaine d'acides aminés.

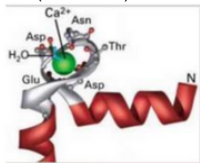
-> Il a la forme d'une main, appelé « **EF hand** » en anglais, dans laquelle l'ion **Ca²⁺** se situerait dans la **paume** et les 2 hélices (E et F) formeraient le pouce et l'index relevés.

-> Présent dans de nombreuses **protéines qui fixent le calcium** et 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 (polaires à des positions critiques dans la boucle :

- Thréonine , Asparagine : Aa polaires non chargés
- Aspartate, Glutamate : Aa polaires chargés

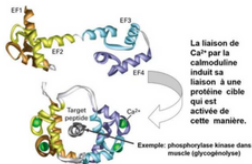


Ce sont les atomes d'oxygène des Aa et une molécule d'eau (H₂O) qui vont lier l'ion Ca²⁺



Exemple : La Calmoduline

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+}** .



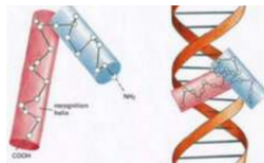
C'est la liaison du calcium par la calmoduline qui va favoriser l'interaction du complexe calmoduline-calcium à une protéine cible. Cette interaction induit un changement de conformation dans la protéine cible, qui ainsi devient active.

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

-> 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.



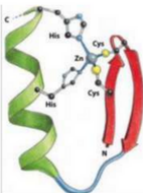
Rôle => liaison de l'ADN, présent dans plusieurs **facteurs de transcription**

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
Pas confondre:
le motif hélice-coude-hélice et motif hélice-BOUCLE-hélice

• Le motif doigt de Zinc (Zinc finger)



-> Commun aux protéines qui lient aussi bien l'ADN que l'ARN

-> Composé de 25 à 30 Aa, avec 1 **hélice α** et 2 **feuilletés β** .

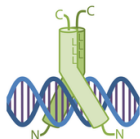
++Un ion de zinc est maintenu en position par 2 résidus cystéine et 2 résidus histidine ++

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

• Le **domaine bZIP** (**basic leucine zipper**)

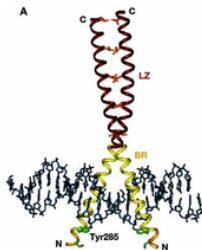
-> On le retrouve dans de nombreuses **protéines eucaryotes de liaison à l'ADN**

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



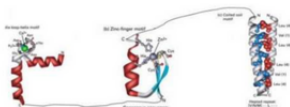
La partie **basique et positive** (riche en lysine/arginine) de **la région N-terminale** du domaine médie la liaison à des séquences spécifiques de l'ADN

Logique : La partie basique positive rentre en interaction avec l'ADN qui est un acide chargé négativement (les + attire les -)



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



Une protéine qui contient successivement un motif Hélice-Boucle-Hélice, un motif de doigt de Zinc et un domaine Coiled-Coil

3) La **dénaturation des protéines**

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

4) L'altération de la structure 3D des protéines

2 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 Sick=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 extracellulaire avec un rôle pathogène probable.

Exemples :

Maladie d'Alzheimer : peptide A bêta

Maladie de Parkinson : alpha-synucléine

Maladie de Creutzfeld-Jacob : protéine à prion

LA STRUCTURE QUATERNAIRE

-> Dernier niveau de structuration des protéines

-> 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
- Des liaisons H
- 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 globulaires et les fibrillaires**

• Les protéines globulaires

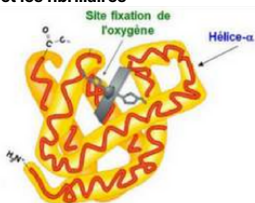
-> Structure **compacte**

-> Forme **sphérique**

Compo variable :

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

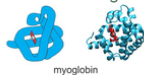
-> Fonctions : de **synthèse, transport et métabolisme cellulaire**



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 hein : ce qui est hydrophobe est au cœur de la protéine, ce qui est hydrophile est en surface en contact avec l'eau

Exemple : La Myoglobine

Protéine de structure compacte et riche en hélice alpha. Elle est impliquée dans le stockage et la diffusion de l'oxygène au niveau des muscles squelettiques et cardiaques.



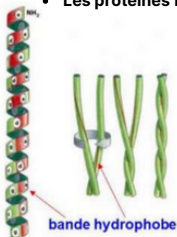
• Les protéines fibrillaires

-> Forme : **longues** et semblables à des **fibres** *Non juuurre*

-> **Toutes les protéines fibrillaires sont insolubles dans l'eau** (car fort pourcentage en Aa apolaires 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.

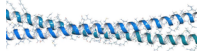
Prenons 2 exemples ...



Exemple 1 : Les kératines

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 feuillets 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
- **Récepteur à activité tyrosine kinase** (=RTK) : signalisation par hormones / facteurs de croissance

Bon les gars je sais ô combien ce cours peut vous paraître compliqué au début mais, je vous promet qu'avec moulte et moulte répétition vous allez y arriver ! Pour cette TUT rentrée je n'ai pas voulu vous perdre encore plus que vous ne l'êtes déjà, j'ai donc préféré découper le cours en 2 parties. Comme ça dans un premier temps vous m'apprenez à fond jusqu'ici, je veux que ce soit clair comme de l'eau de roche pour le prochain EB! Une fois que les structures primaire, secondaire et tertiaire n'auront plus de secret pour vous, vous vous attaquerez à la deuxième partie sur des exemples de protéines qui est un peu plus complexes.*

