



CHAPITRE 3 :

LES PROTEINES

Introduction :

Rôle des protéines dans les processus biologiques

Protéine : Grec « prôtos » de première importance

→ macromolécules les plus **abondants** dans l'organisme vivant

Toutes les protéines contiennent les 4 éléments **C,H,O,N**

(la plupart contiennent du souffre (SH) mais aussi du phosphore)

Rôle essentiel :

1. Molécules de structure pour la cellule et le tissu
2. Fonctions essentielles dans la vie des cellules :
 - Catalyse de R biochimiques : Enzymes
 - Transport de molécules et d'ions
 - Régulation de l'activité d'autres protéines
 - Signalisation cellulaire (P53, Notch,...)
 - Motricité des cellules et des organismes
 - Défense immunitaire : les anticorps
 - Contrôle de la croissance et la différenciation cellulaire (TGF α/β ...)

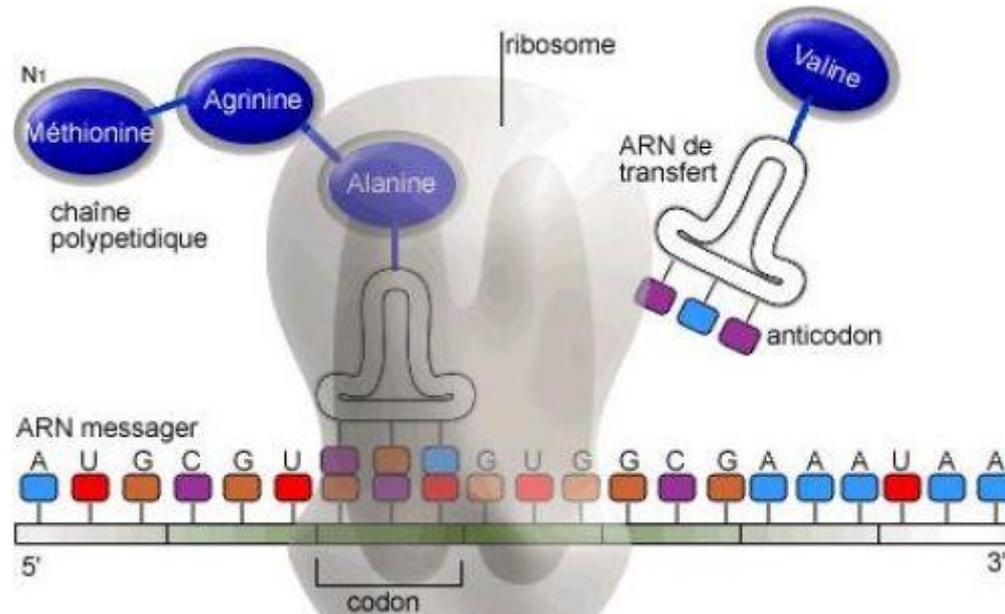
Introduction : (suite)

Rôle des protéines dans les processus biologiques

Protéine : Renouvellement constant (dégradation et élimination par l'organisme)

Diversité de fonction mais une seule organisation avec comme unité de base : **les acides aminés (a.a.)**

Assemblage de la protéine déterminé en fonction de la séquence présente dans le gène correspondant (synthèse protéique)



Acides aminés

Acides aminés (a.a.) : élément de base des protéines, apportés par l'alimentation ou fournis par l'organisme

Donc les protéines sont une succession ordonnée d'a.a.

a.a. :

- Sous-unités simples qui fournissent la clé des structures des milliers de protéines
- Construites avec le même ensemble de **20 a.a.** associés par covalence en séquences linéaires.
- Chaque a.a. possède une chaîne latérale distincte qui détermine des propriétés chimiques différentes.

Remarque : **Peptide** : < 50 acides aminés
 Protéine : ≥ 50 acides aminés

Acides aminés (a.a.) :

Pour nommer les a.a. on utilise des noms communs (pas chimiques)

Asparagine : Asn : découvert en 1806 dans l'asparagus (asperge)

Acide glutamique : Glu : trouvé dans le gluten du blé

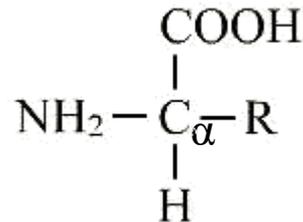
Tyrosine : Tyr : isolée dans le fromage

Glycine : Gly : gout sucré → découverte dans le collagène

Caractéristiques structurales communes :

Ils possèdent tous :

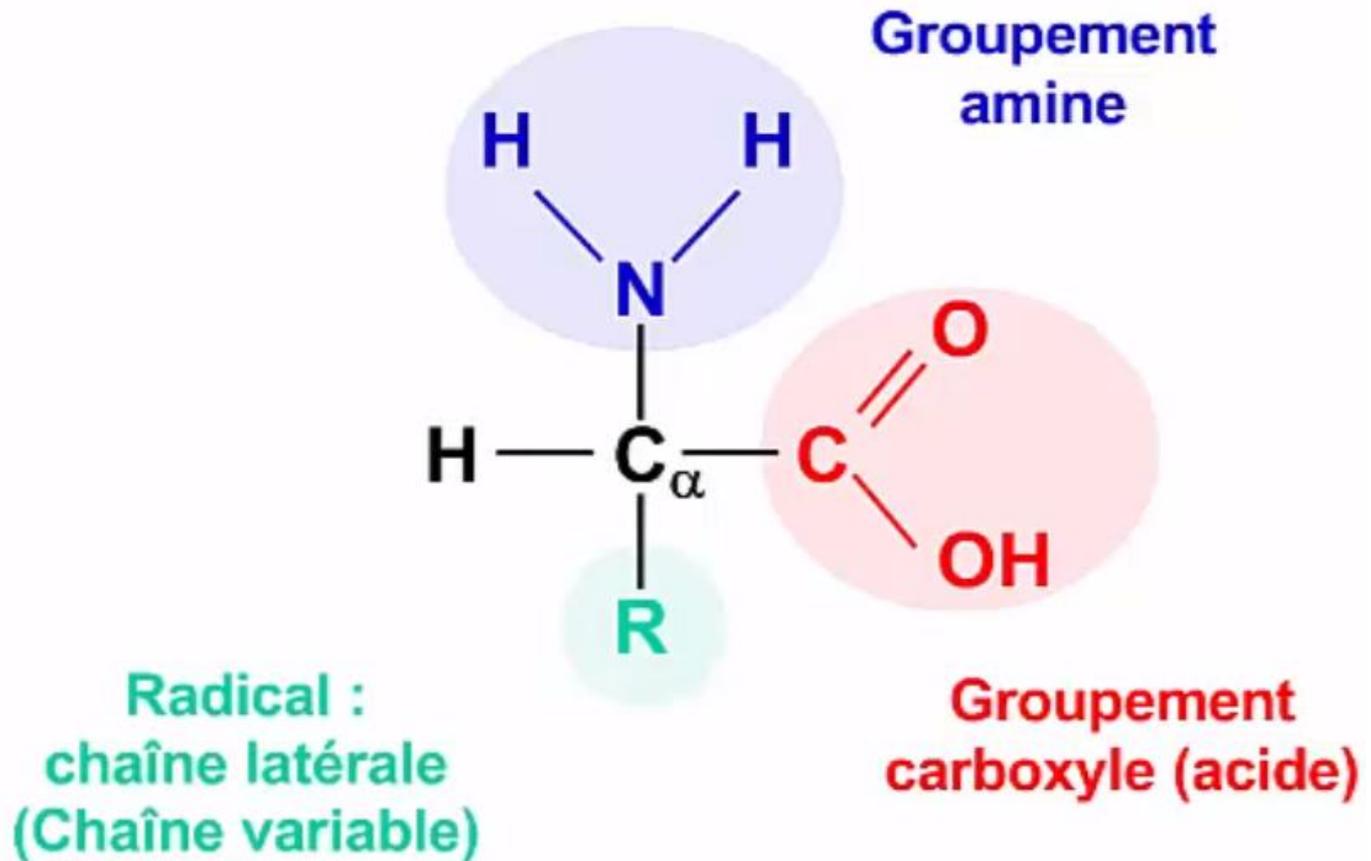
- Un gpt carboxyl
- Un gpt amine (souvent NH₂)



- C_α est un carbone asymétrique (sauf Gly car R = H)

Ils diffèrent par la chaîne latérale (ou gpt R) dont la structure, la taille et la charge électrique varient → Influence sur la **solubilité** des a.a. dans l'eau

Structure des Acides aminés :



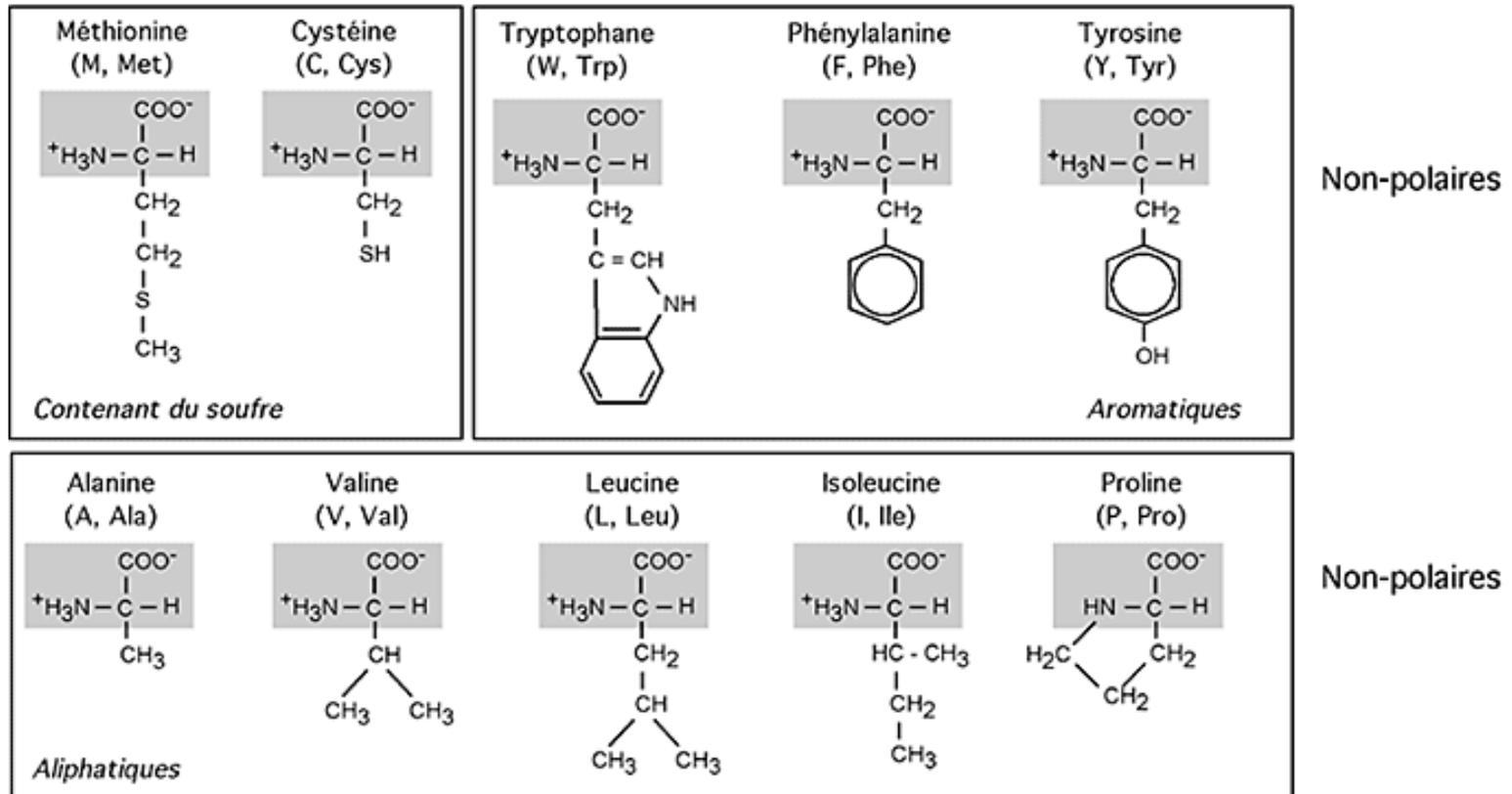
Classification des acides aminés :

20 AA
fondamentaux

NOM	Symbole 3 lettres	Symbole 1 lettre
ALANINE	Ala	A
ARGININE	Arg	R
ASPARAGINE	Asn	N
ACIDE ASPARTIQUE	Asp	D
CYSTEINE	Cys	C
GLUTAMINE	Gln	Q
ACIDE GLUTAMIQUE	Glu	E
GLYCINE	Gly	G
HISTIDINE	His	H
ISOLEUCINE	Ile	I
LEUCINE	Leu	L
LYSINE	Lys	K
METHIONINE	Met	M
PHENYLALANINE	Phe	F
PROLINE	Pro	P
SERINE	Ser	S
THREONINE	Thr	T
TRYPTOPHANE	Trp	W
TYROSINE	Tyr	Y
VALINE	Val	V

Classification des acides aminés :

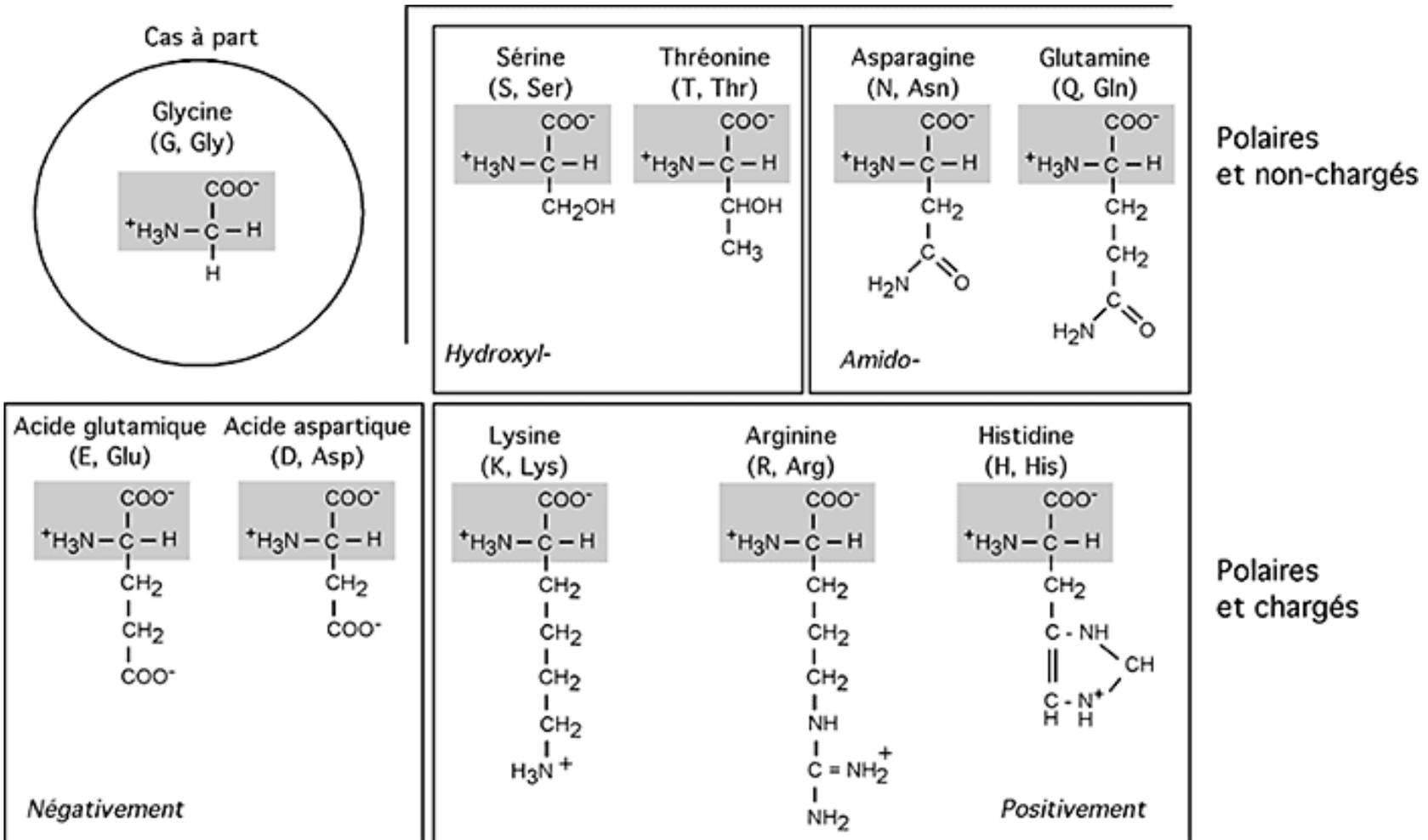
- En fonction de leur polarité : hydrophobe ou hydrophile



Acides aminés hydrophobes

ayant une chaîne carbonée ou un cycle aromatique dépourvue de fonctions polaire (-SH, -OH par exemple)

Classification des acides aminés :



Acides aminés hydrophiles

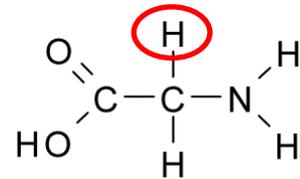
Polaire : ~ Hydrophile / Apolaire : ~ Hydrophobe

Classification des acides aminés :

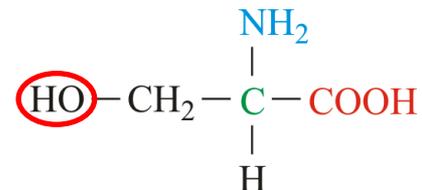
- En fonction de leur structure

a.a. aliphatiques (du grec aleiphat- : huile, graisse)

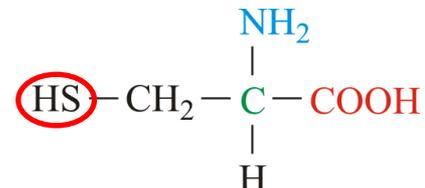
- a.a. à chaîne hydrocarbonée : Ex Glycine (le plus simple R=H)



- a.a. hydroxylée : OH sur -R (peut être estérifié par ac. phosphorique)
(ex: Sérine)



- a.a. Soufrés : SH sur -R (ex : Cystéine)

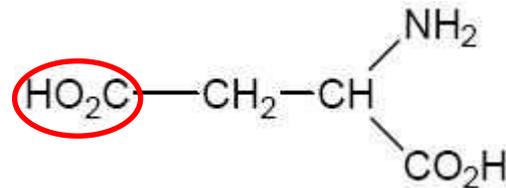


Classification des acides aminés :

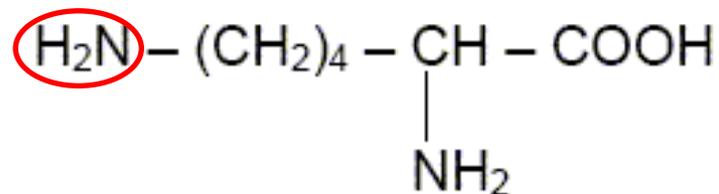
- En fonction de leur structure

a.a. aliphatiques (suite)

- a.a. dicarboxyliques : COOH en plus sur -R (ex: Acide aspartique)



- a.a. basiques : NH₂ en plus sur -R (ex : Lysine)

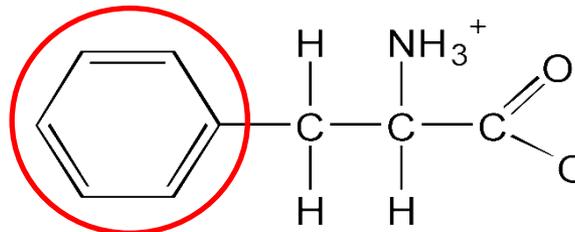


Classification des acides aminés :

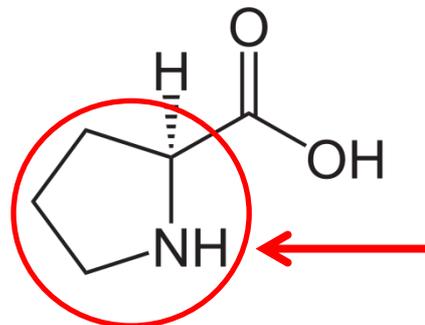
- En fonction de leur structure

a.a. cycliques

- a.a. aromatiques : Phénylalanine



- a.a. hétérocycliques : Proline

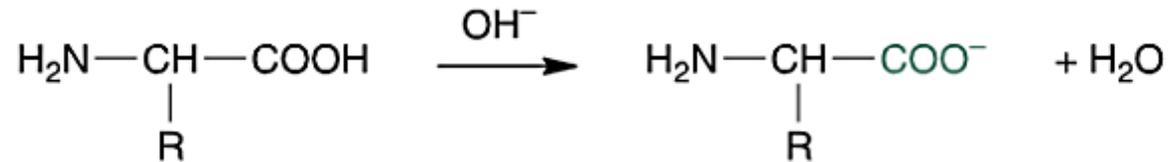


Hétérocycle :

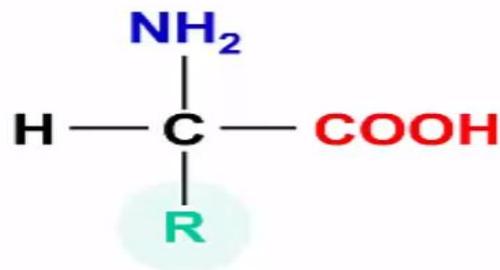
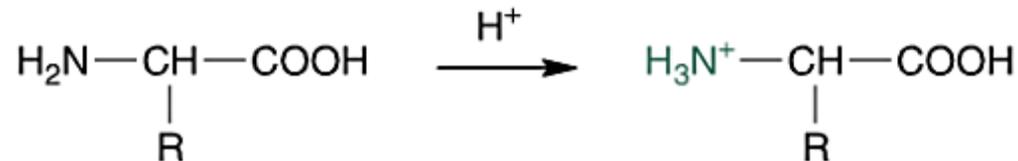
4 atomes de C et 1 de N

Propriétés physiques :

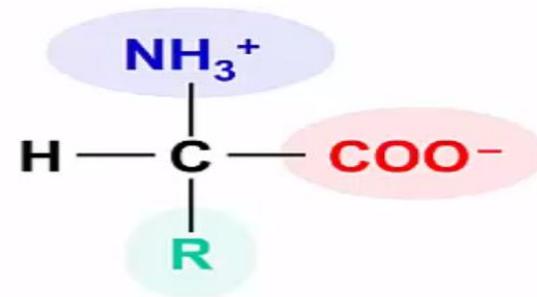
En milieu basique, la fonction acide libère son proton



En milieu acide, la fonction amine capte le proton



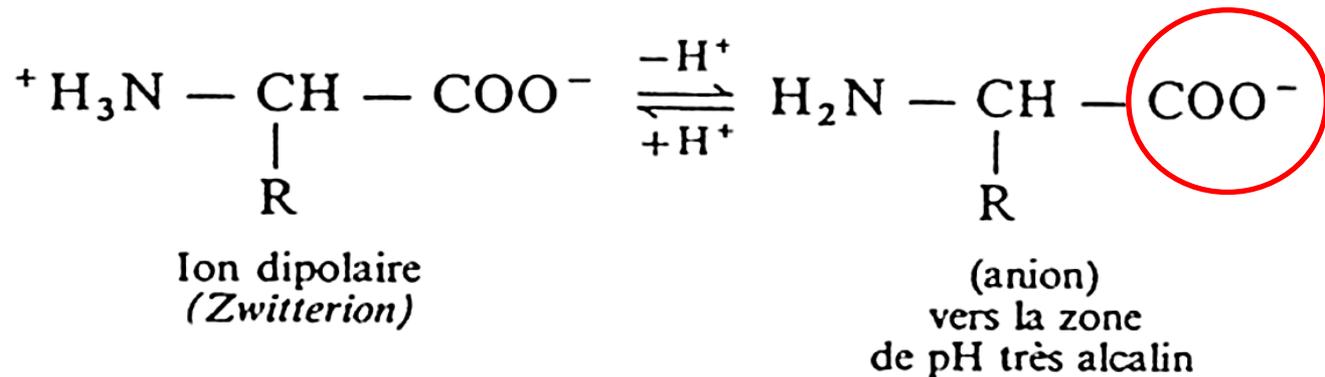
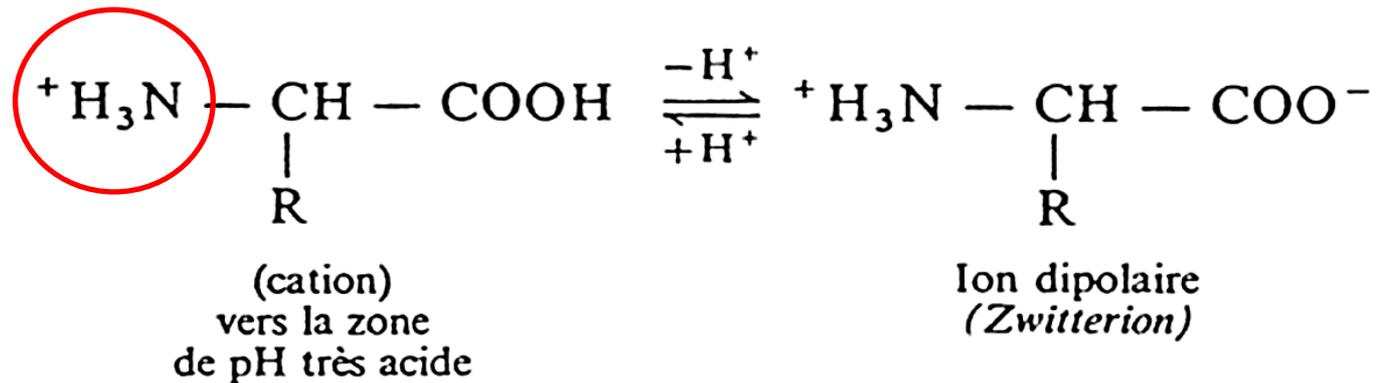
Forme non-ionisée



Forme ionique dipolaire
ou zwitterion

Point isoélectrique pH_i

Acide aminé sous forme ionisée à pH neutre



→ Charge nette = 0 Forme « **Zwitterion** » (en Allemand : Ion Hybrid)

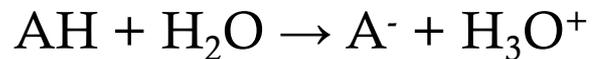
→ Pas forcément à **pH=7** (pHi dépend du pKa des gpts chimiques du composé)

pKa = - log (Ka) où Ka c'est la constante d'acidité.

pH isoélectrique et pKa :

Pourquoi est-ce utile ?

Plusieurs R se font en milieu acide ou basique → Nous devons être en mesure de choisir le « **bon acide** » ou la « **bonne base** »



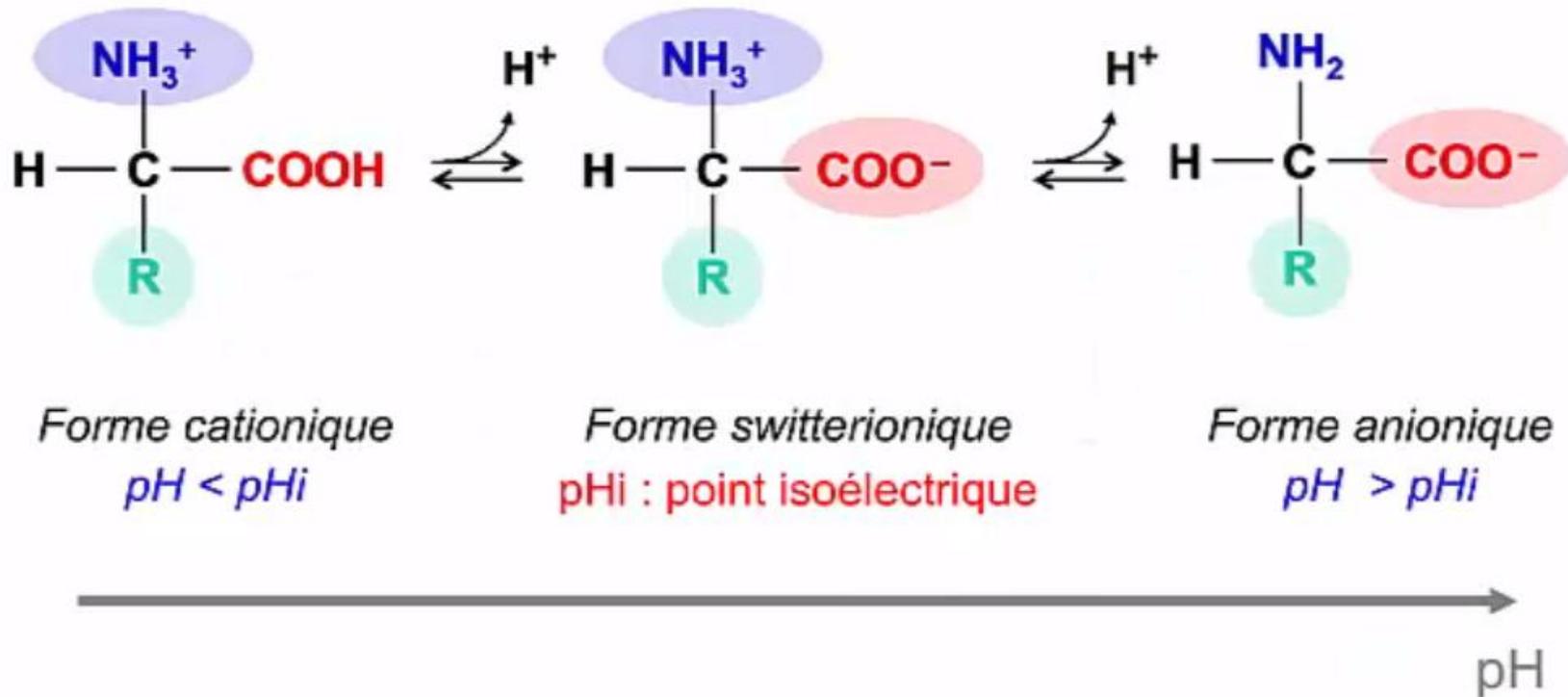
$$\text{Donc : } \mathbf{K_a = [\text{H}_3\text{O}^+] * [\text{A}^-] / [\text{AH}]}$$

Constante d'acidité :

$$\mathbf{pK_a = - \log (K_a)}$$

pKa ↓ : Ka ↗ et Acide ↗

État d'ionisation en fonction du pH :



Milieu Acide
(comportement en base NH_3^+)

Milieu Basique
(comportement en acide COO^-)

Les acides aminés

Nom	Code		pKa du COOH	pKa du NH ₃	pKa de la chaîne latérale	Poids Moléculaire	Occurrence moyenne dans les protéines (%)
Alanine	ALA	A	2,3	9,7	-	89,09	9,0
Arginine	ARG	R	2,2	9,0	12,5	174,20	4,7
Asparagine	ASN	N	2,0	8,8	-	132,12	4,4
Acide Aspartique	ASP	D	2,1	9,8	3,9	133,10	5,5
Cystéine	CYS	C	1,8	10,8	8,3	121,15	2,8
Glutamine	GLN	Q	2,2	9,1	-	146,15	3,9
Acide Glutamique	GLU	E	2,2	9,7	4,2	147,13	6,2
Glycine	GLY	G	2,3	9,6	-	75,07	7,5
Histidine	HIS	H	1,8	9,2	6,0	155,16	2,1
Isoleucine	ILE	I	2,4	9,7	-	131,17	4,6
Leucine	LEU	L	2,4	9,6	-	131,17	7,5
Lysine	LYS	K	2,2	9,0	10,0	146,19	7,0
Méthionine	MET	M	2,3	9,2	-	149,21	1,7
Phénylalanine	PHE	F	1,8	9,1	-	165,19	3,5
Proline	PRO	P	2,0	10,6	-	115,13	4,6
Sérine	SER	S	2,2	9,2	-	105,09	7,1
Thréonine	THR	T	2,6	10,4	-	119,12	6,0
Tryptophane	TRP	W	2,4	9,4	-	204,23	1,1
Tyrosine	TYR	Y	2,2	9,1	10,1	181,19	3,5
Valine	VAL	V	2,3	9,6	-	117,15	6,9

Exercices

1) Le K_a d'un acide est $8 \cdot 10^{-3}$. Quel est son pK_a ?

A) 2.1

B) 8

C) 3

2) Le pK_a d'un acide est 9.4. Quel est son K_a ?

A) 109.4

B) $4 \cdot 10^{-10}$

C) $9.4 \cdot 10^{-10}$

3) Si $pK_{a_1} < pK_{a_2}$,

A)

l'acide A_1 est plus fort que l'acide A_2

B)

l'acide A_1 est plus faible que l'acide A_2

C)

les acides A_1 et A_2 sont de force moyenne

4) Dans la théorie de Brønsted, un acide est un :

A)

donneur de proton(s)

B)

capteur de proton(s)

C)

donneur ou capteur de proton(s) selon le cas

5) Une solution est acide quand

A) $[H_3O^+] < [OH^-]$

B) $[H_3O^+] = [OH^-]$

C) $[H_3O^+] > [OH^-]$

Dégradation des acides aminés :

3 voies métaboliques

Transamination :

Réversible, consiste en l'échange d'une **fonction amine primaire** avec un α -cétoacide (la transaminase)

Décarboxylation :

Gpt COOH décarboxylé (enzyme décarboxylase)

Par exemple, l'histidine (C₆H₉O₂N₃) donne l'histamine (C₅H₉N₃)

Désamination :

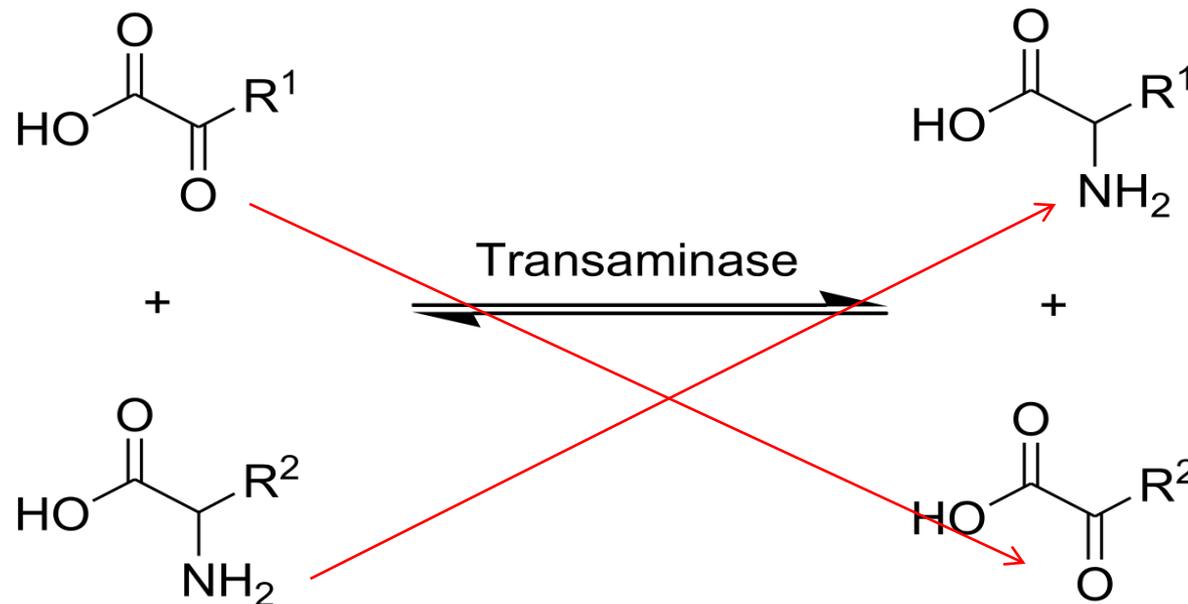
Dans le foie (reins pour la glutamate), perte du gpt amine, enzymes désaminases, NH₂ → NH₃ Ammoniac → Urée → Urine

Dégradation des acides aminés : **Transamination**

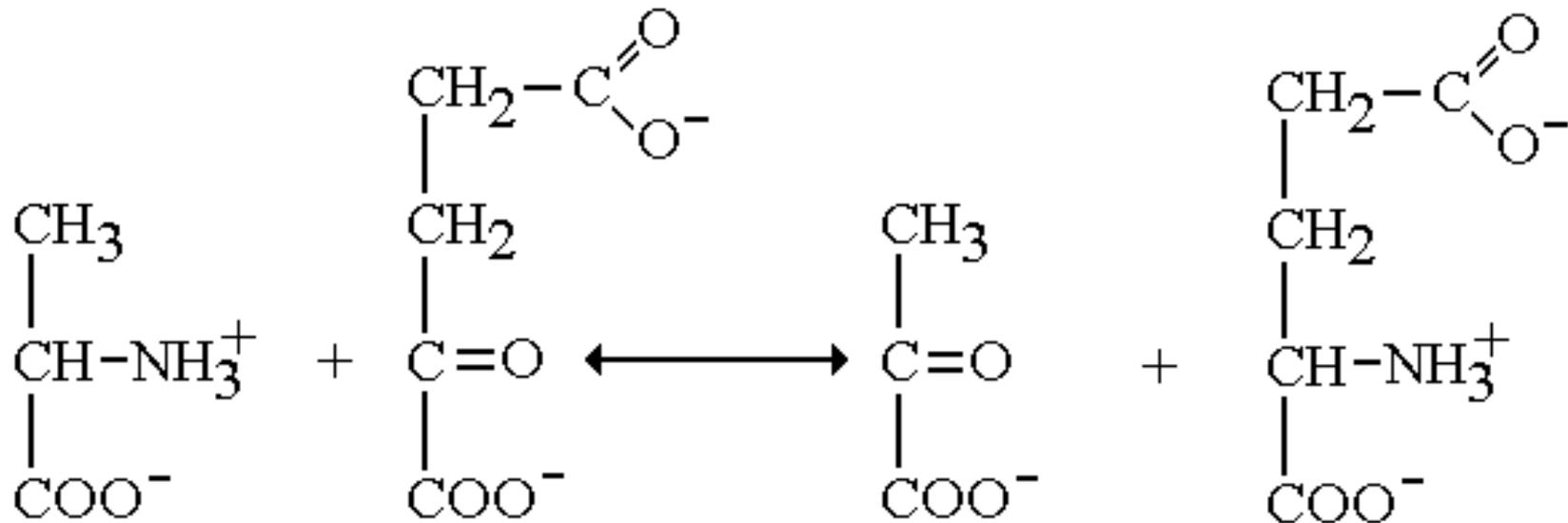
- *Pas de stockage d'acides aminés : excédent dégradé*
- *Dégradation : foie (site principal)*

Transamination : transaminase

Transfert réversible du groupement NH₂ d'un acide aminé vers un acide alpha cétonique (ac. pyruvique, ac. oxaloacétique, ac. α-cétoglutarique)



Dégradation des acides aminés : **Transamination**



Alanine

A.cetoglutarate

Pyruvate

Glutamate

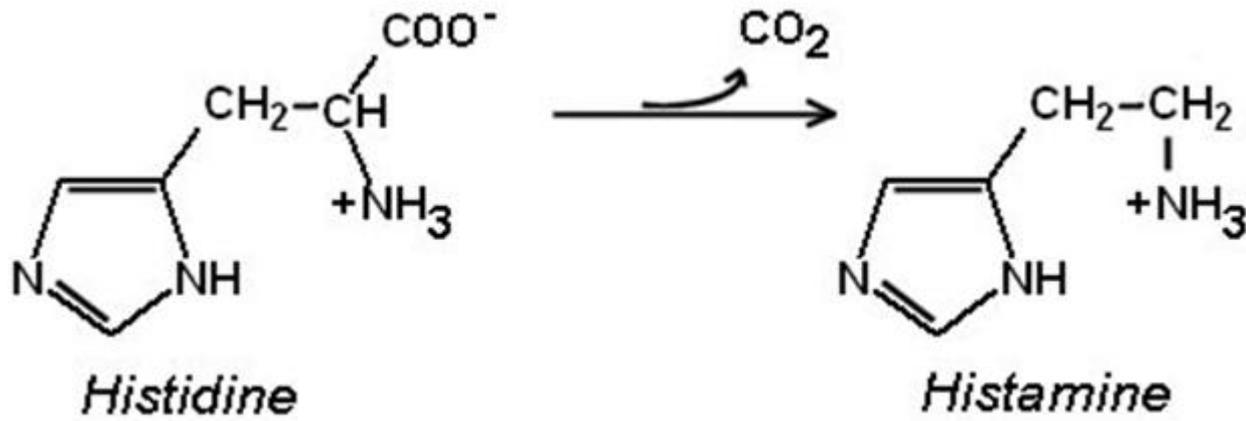
Transaminases :

1. Aspartate aminotransférase
2. Alanine aminotransférase
3. Tyrosine aminotransférase
4. Leucine aminotransférase
5. Sérine aminotransférase
6. Phénylalanine aminotransférase

Dégradation des acides aminés : **Décarboxylation**



acide aminé



Histidine

Histamine

(Acide aminé)

(Amine)

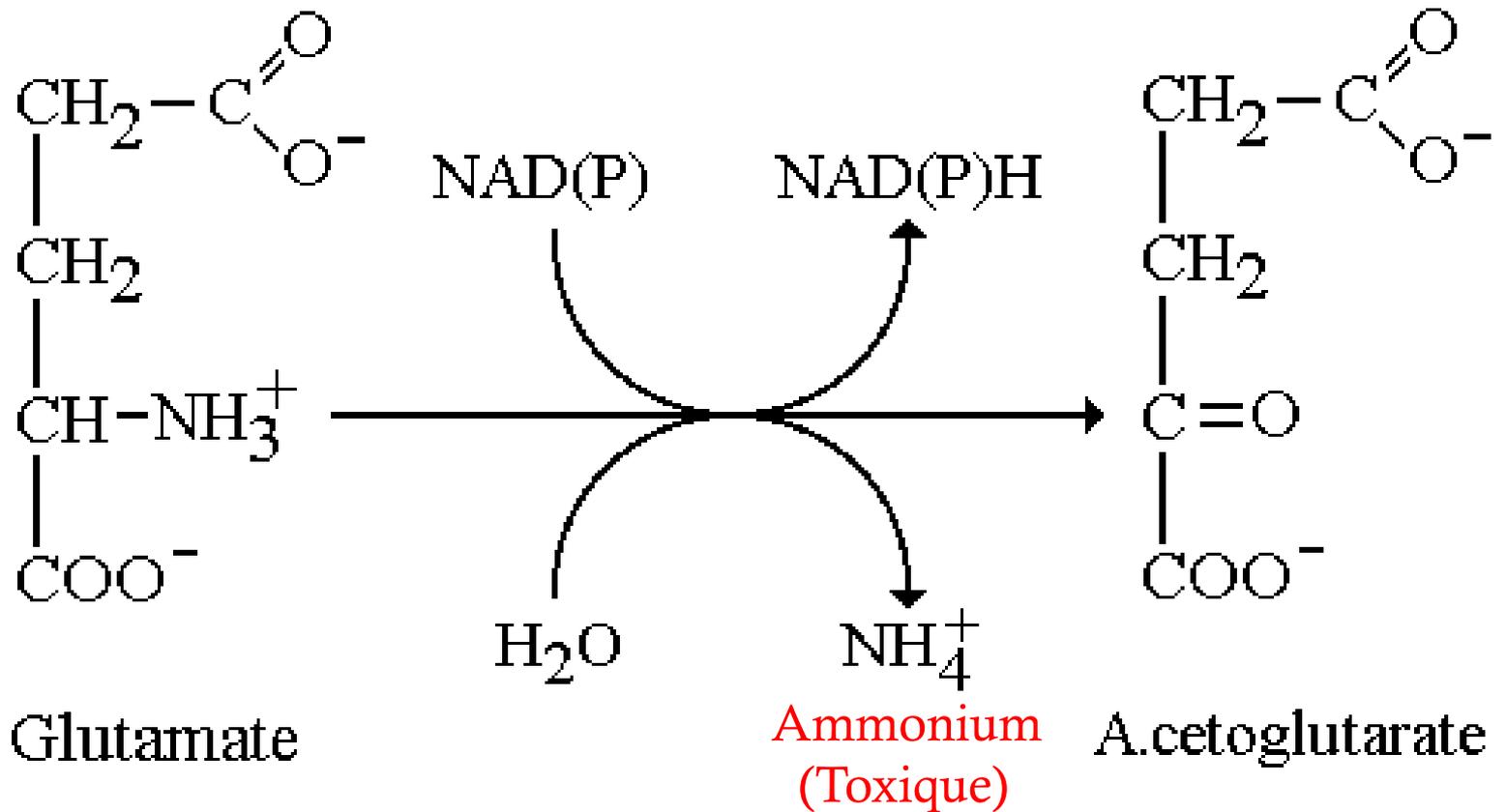
Dégradation des acides aminés : **Désamination**

Désamination oxydative (minoritaire sauf pour Glu)
→ Libération d'ammoniac (NH_3) (foie, rein)

Clivage des acides aminés → gain d'énergie (avec conversion NH_2 en NH_3)

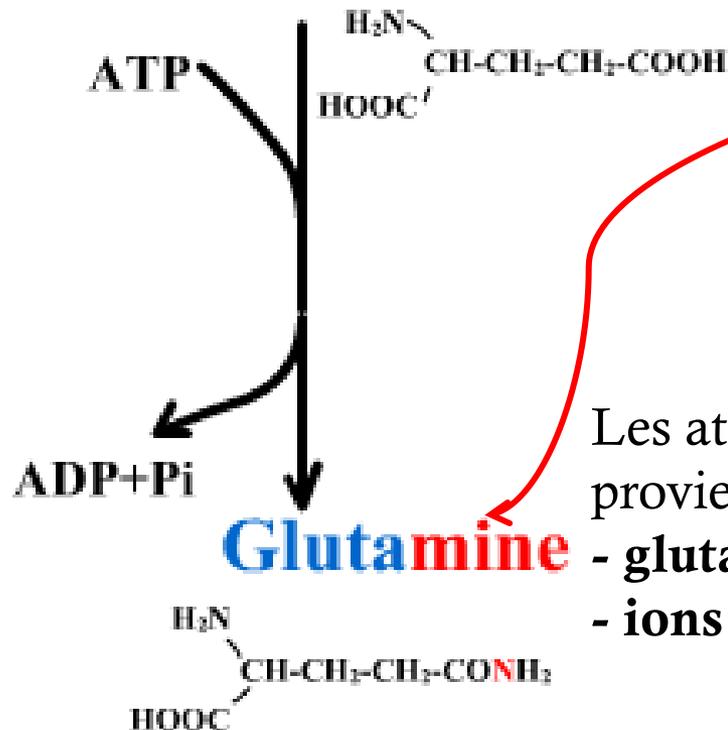
- L'autre partie de l'a.a. est recyclée ou oxydée pour donner de **l'énergie**
- L'ammoniac (NH_3) **toxique** pour toutes les cellules (+++ neurones)
→ converti en urée (ou ac. urique) et éliminé (Cycle de l'urée)

Dégradation des acides aminés : **Désamination**



Dégradation des acides aminés (suite) :

NH₃ + Glutamate



Pour éliminer le gpt amine de façon **non toxique**, les cellules synthétisent **la glutamine**

Le gpt aminé est transporté vers le foie sous forme de glutamine (elle porte 2 atomes d'azote)

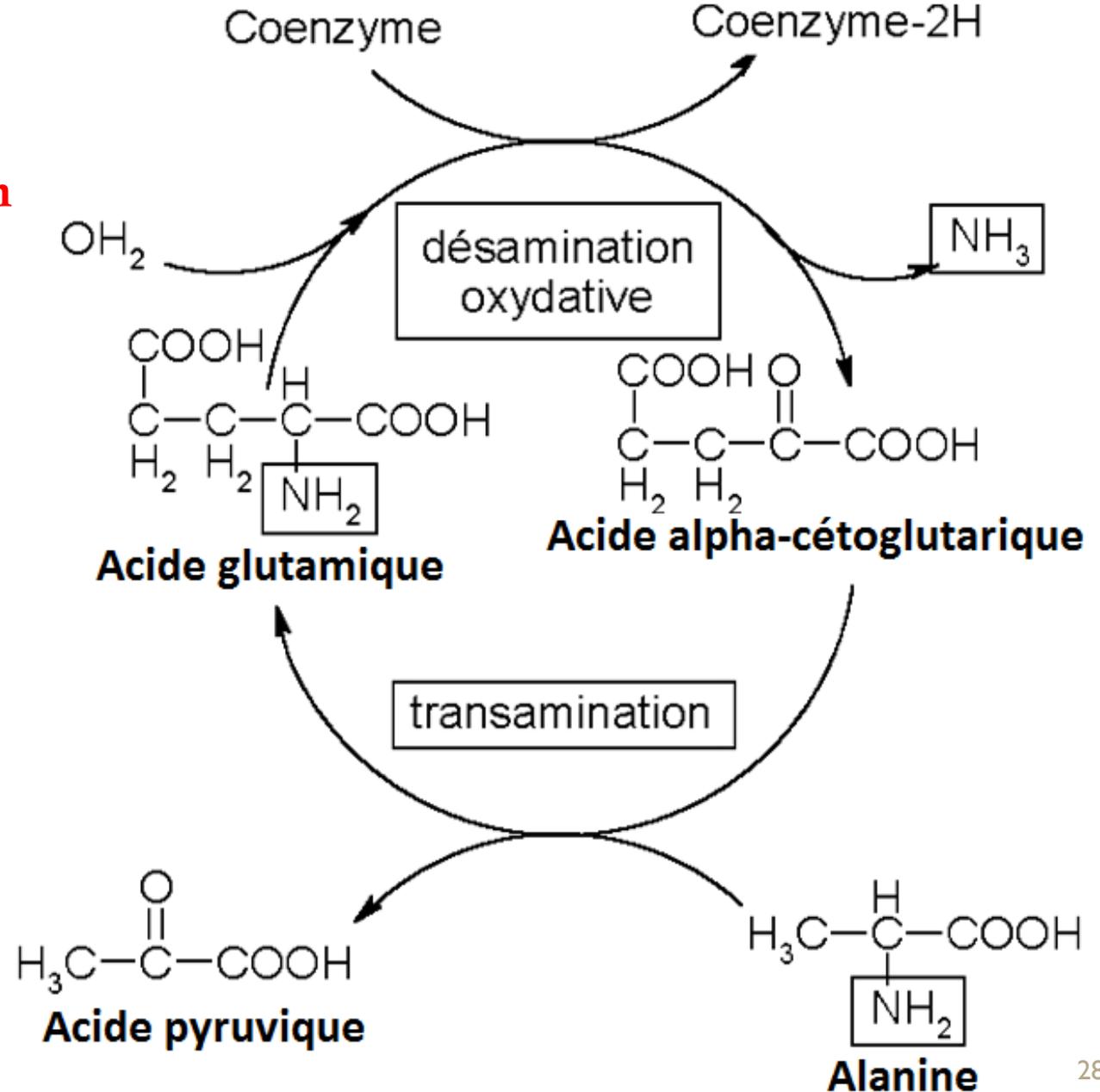
Les atomes d'Azote utilisés par les hépatocytes proviennent de toutes les cellules de l'organisme

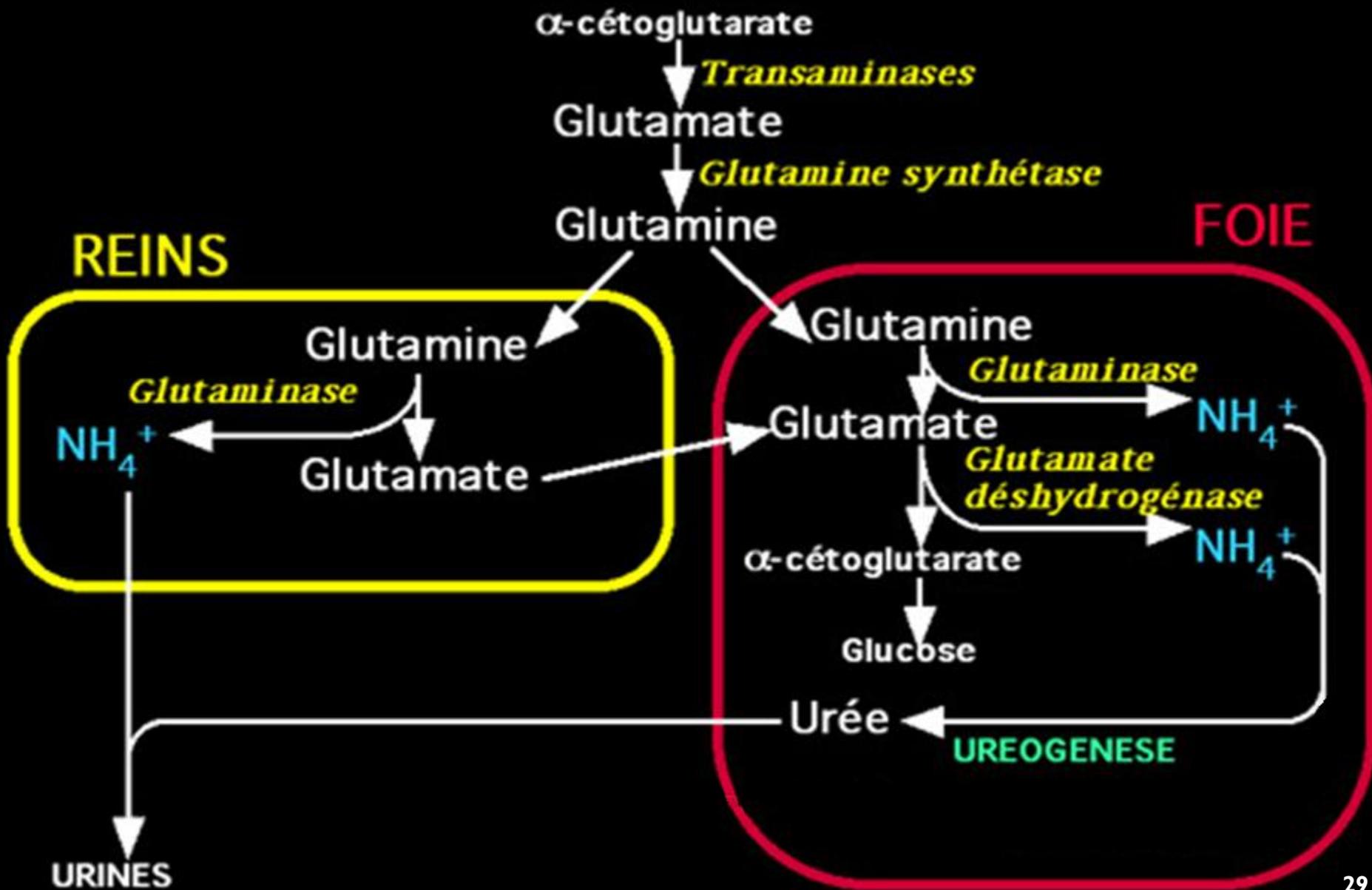
- glutamine (l'ammoniac peu toxique)
- ions ammonium (désaminations intestinales)

→ **Urée** (par le rein ou le foie+++)

**Couplage
Désamination-
Transamination**

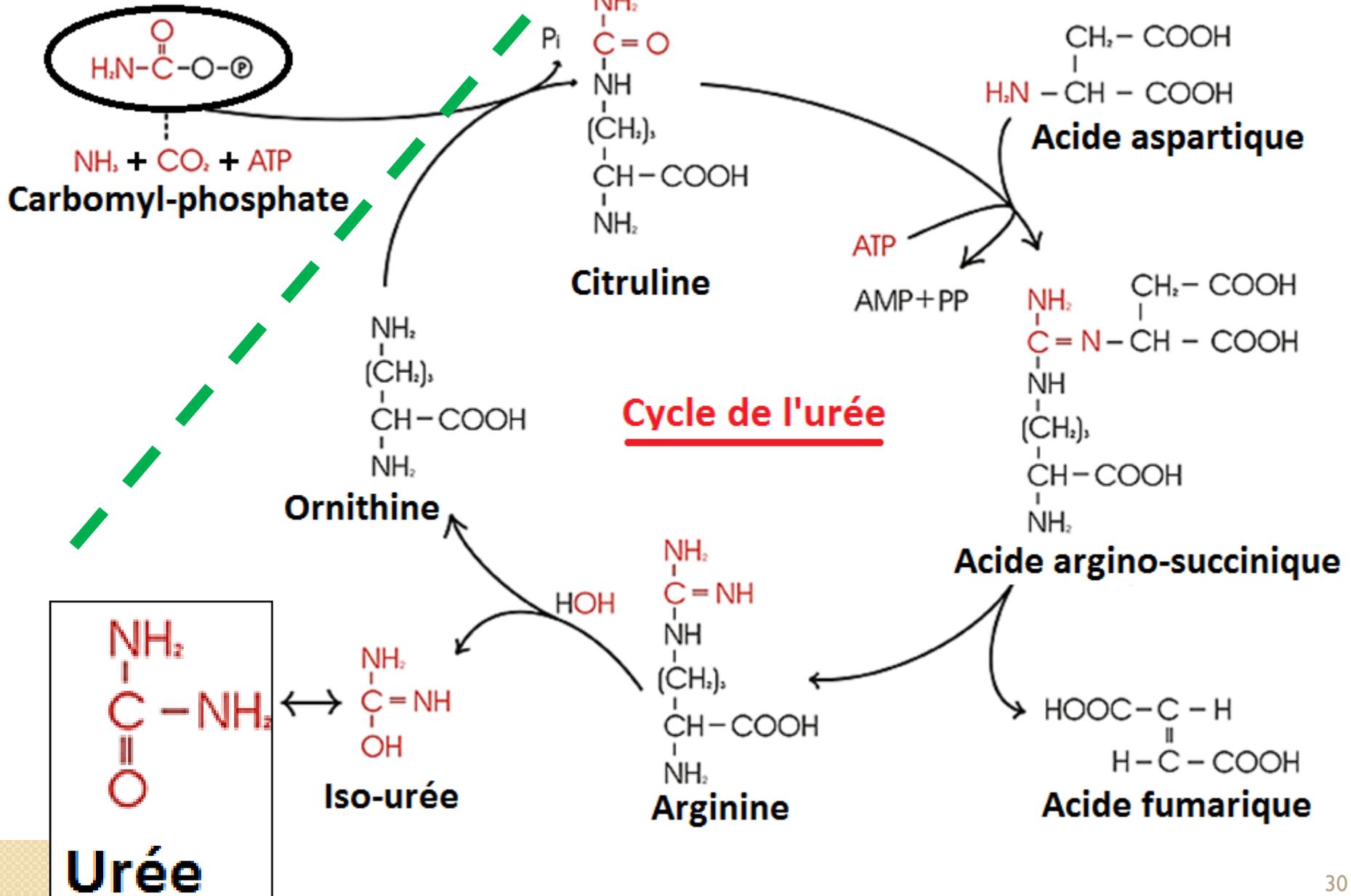
Les acides aminés



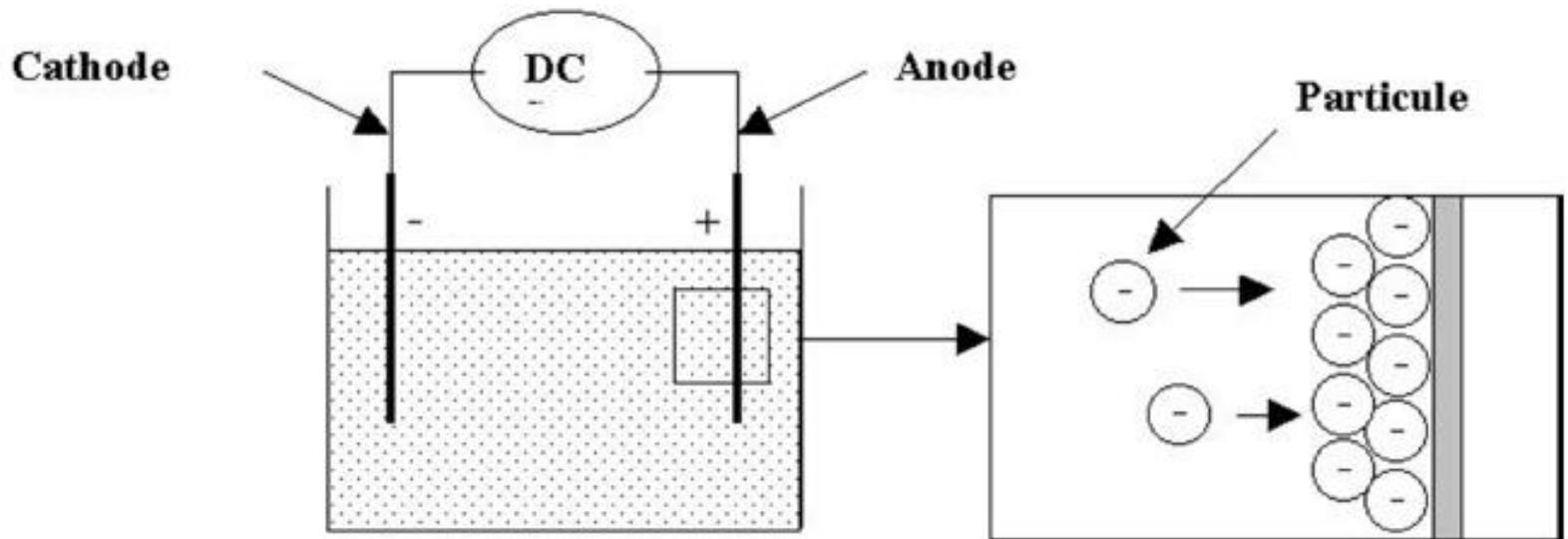


Foie : seules cellules à exprimer le gène de l'ornithine-carbomyl transférase

Les acides aminés (Cycle de l'urée)



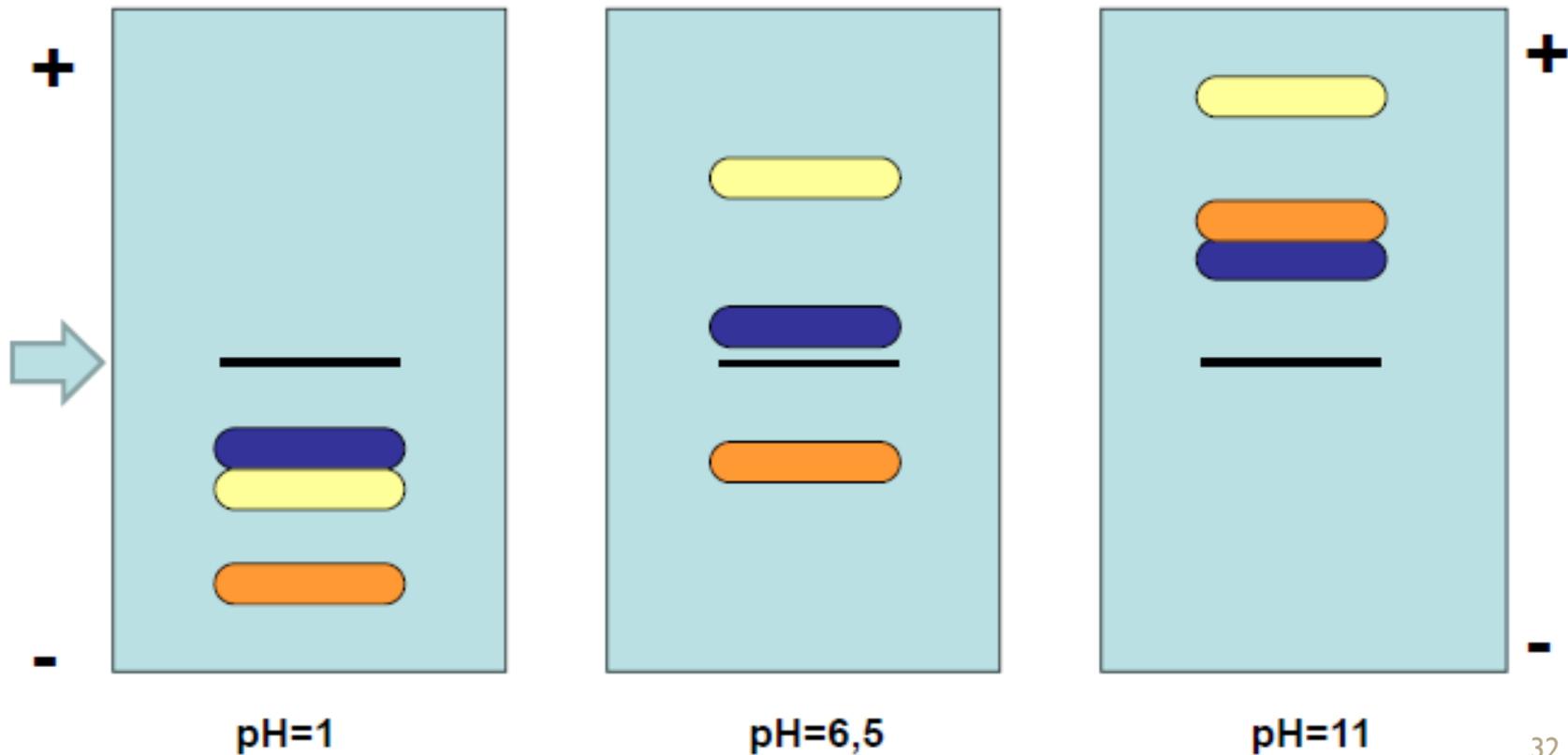
Séparation des acides aminés : Electrophorèse



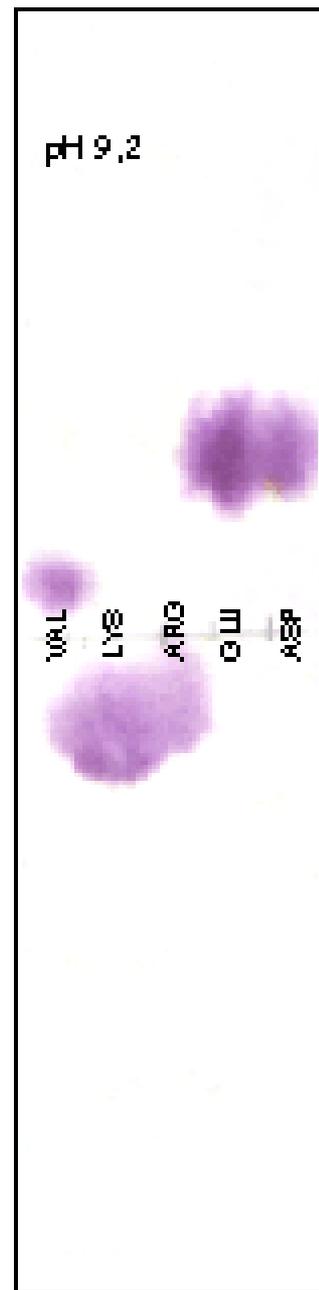
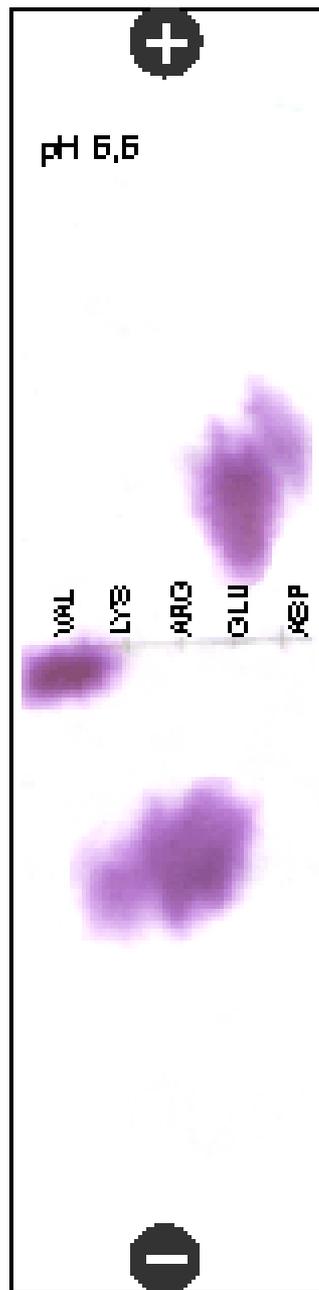
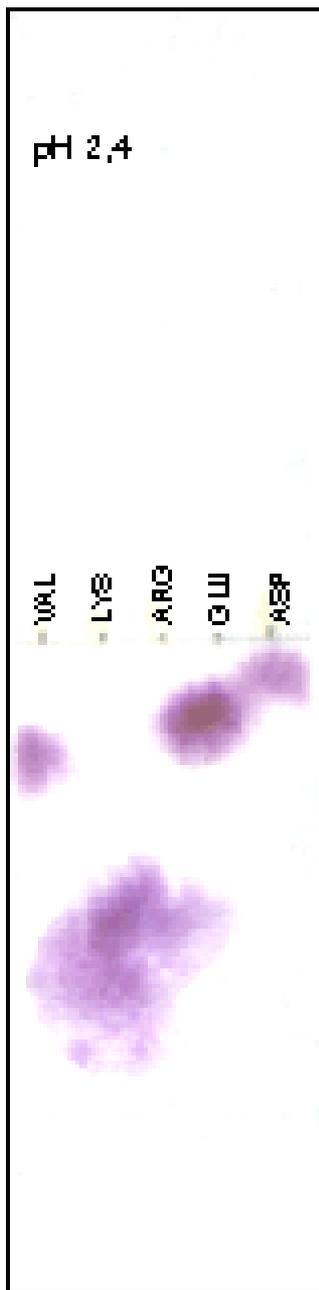
Séparation des acides aminés : Electrophorèse

Exemple de comportement en électrophorèse des acides aminés

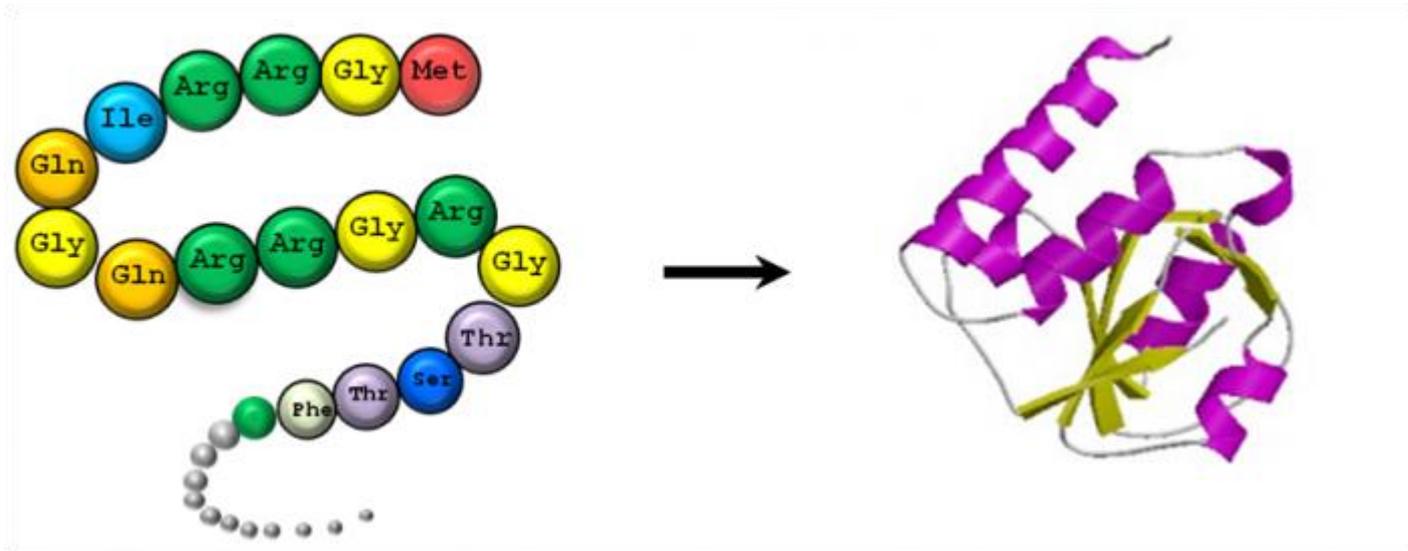
● Alanine $pH_i=6,0$ ● Lysine $pH_i=9,59$ ● Acide Aspartique $pH_i=2,77$



Séparation des acides aminés



Les Peptides



Peptide : polymère d'a.a. (par liaison covalente)

Plusieurs forment les protéines

2 a.a. → **dipeptide**

3 a.a. → **tripeptide**

4 a.a. → **tétrapeptide**

5 a.a. → **pentapeptide**

Nomenclature :

On indique en 1^{er} l'a.a. de l'extrémité N-terminale, puis les autres dans l'ordre où il se suivent, toujours avec le suffixe « yl ». Seul l'a.a. de l'extrémité C-terminal est désigné sous son nom inchangé

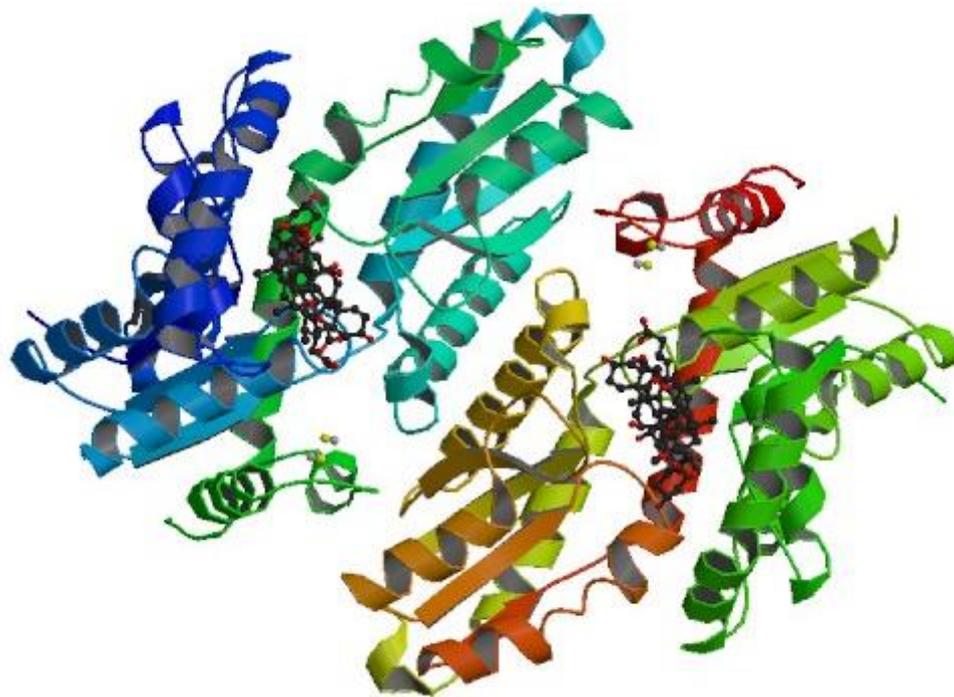
Ex: Ala-Gly-Val **Alanyl-Glycyl-Valine**

Rappel :

Peptide : < 50 acides aminés

Protéine : ≥ 50 acides aminés

Les Protéines



Définition

- Les protéines sont une classe de molécules biologiques « de première importance » (du grec *proteios*).
- Ce sont des **macromolécules** de type **polymère** composée d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés (chaines polypeptidiques).
- Les protéines (ou les protides) sont des éléments essentiels car elles ont des **rôles très variés** au sein d'une cellule et au sein d'un organisme:
 - un rôle structurel (l'actine),
 - un rôle catalytique (les enzymes),
 - un rôle de régulation de l'expression des gènes (les facteurs de transcription), etc.

Caractéristiques des protéines

- Chaque protéine a une structure qui est déterminée **génétiqument** , possède une taille prédéfinie (**modifiée parfois après traduction**).
- Dans une cellule, chaque protéine joue un rôle particulier.
- Les protéines sont synthétisées et dégradées en permanence dans les cellules.

Caractéristiques des protéines

- Une protéine est
 - **Monomérique** = une seule chaîne peptidique
 - **Multimérique** = plusieurs chaînes peptidiques.
 - **Homomultimérique** = plusieurs chaînes peptidiques identiques
 - **Hétéromultimérique** = plusieurs chaînes peptidiques différentes.
 - **Une haloprotéine** quand elle ne fournit que des acides aminés, après hydrolyse.
 - **Une hétéroprotéine** quand elle fournit des acides aminés et d'autres molécules différentes, après hydrolyse.
 - La partie protéique: apoprotéine
 - La partie non protéique: groupement prosthétiques

Caractéristiques des protéines

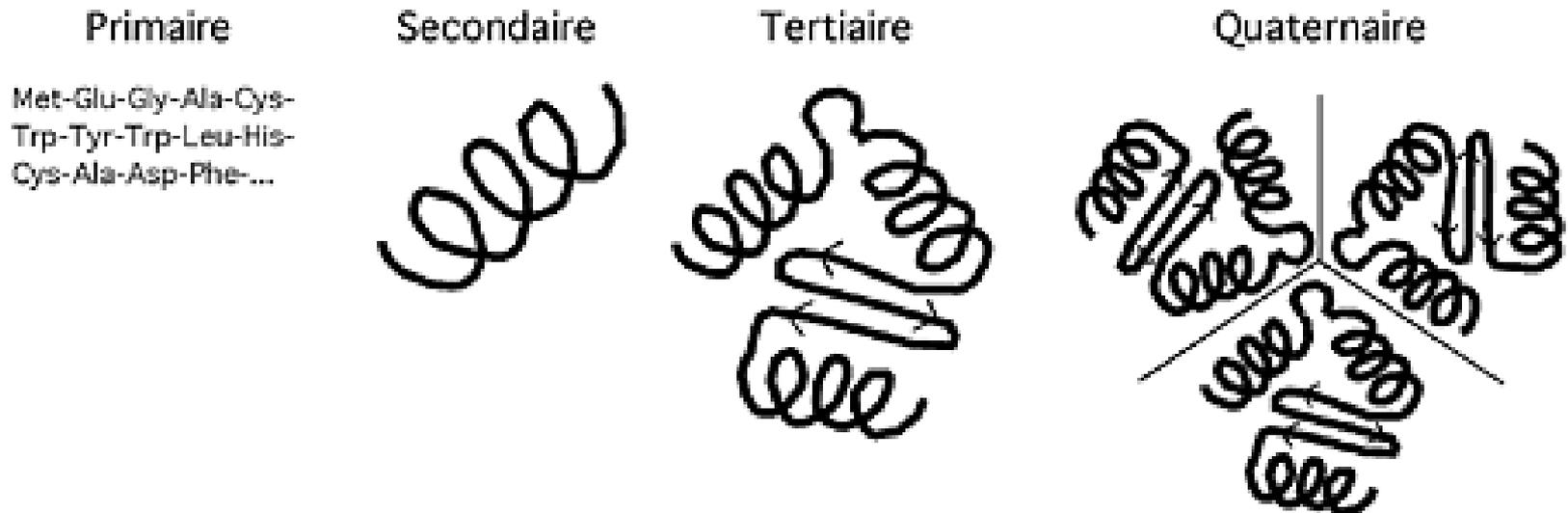
- Les protéines peuvent être classées selon leur forme globale.
 - Les protéines globulaires : myoglobine
 - Les protéines fibreuses : fonctions structurales ou protectrices (kératine, collagène ...)
- Les protéines peuvent être covalentement **liées à d'autres molécules**:
 - à un lipide; on parle de **lipoprotéine**
 - à un glucide; on parle de **glycoprotéine**
 - si c'est à un métal; on parle de **métalloprotéine**

Structure tridimensionnelle des protéines

- Les protéines diffèrent les unes des autres parce qu'elles ont un nombre distinct et une séquence distincte de résidus d'acides aminés
- Une séquence donnée d'acides aminés s'enroule en une structure tridimensionnelle unique et complexe désigné sous le terme de **conformation**
- Cette conformation est réalisé grâce à l'établissement de liaisons **faibles**

Conformation tridimensionnelle des protéines

- Cette conformation est classée par ordre de complexité croissante en structure primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire
- La structure tridimensionnelle des protéines renseigne sur leur rôle dans la cellule (**relation structure-activité**).



Conformation tridimensionnelle des protéines

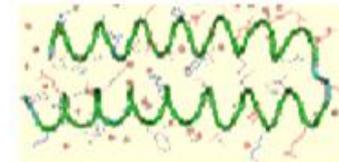
- La **structure primaire** est la structure chimique (covalente) : « quels acides aminés et dans quel ordre »
- La **structure secondaire** correspond aux structures spatiales régulières (hélices α , feuilletts β etc...).
- La **structure tertiaire** concerne l'arrangement dans l'espace de ces structures secondaires, c'est à dire la position dans l'espace de chaque atome.
- La **structure quaternaire** est une association de structures tertiaires : certaines protéines existent sous forme de complexes comportant alors plusieurs sous-unités (exemple: l'hémoglobine).

Structure tridimensionnelle des protéines

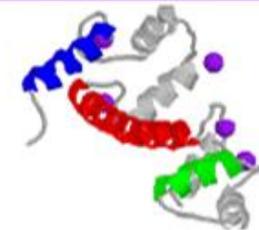
structure primaire (I) ou séquence :
chaîne polypeptidique ou enchaînement
des acides aminés

310
FGDKTFV VQG FGNV
FXDKTFX XQG FGNV
LKGKRCL VSGAGNV

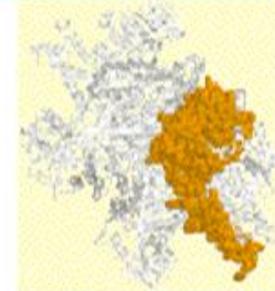
structure secondaire (II) :
hélices alpha - feuillets bêta
coudes, région non "structurées"



structure tertiaire (III) :
REPLIEMENT des protéines ("protein folding")
dans l'UNIQUE structure NATIVE
donc FONCTIONNELLE



structure quaternaire (IV) :
assemblage de plusieurs sous-unités
(chaînes polypeptidiques repliées)
identiques ou non

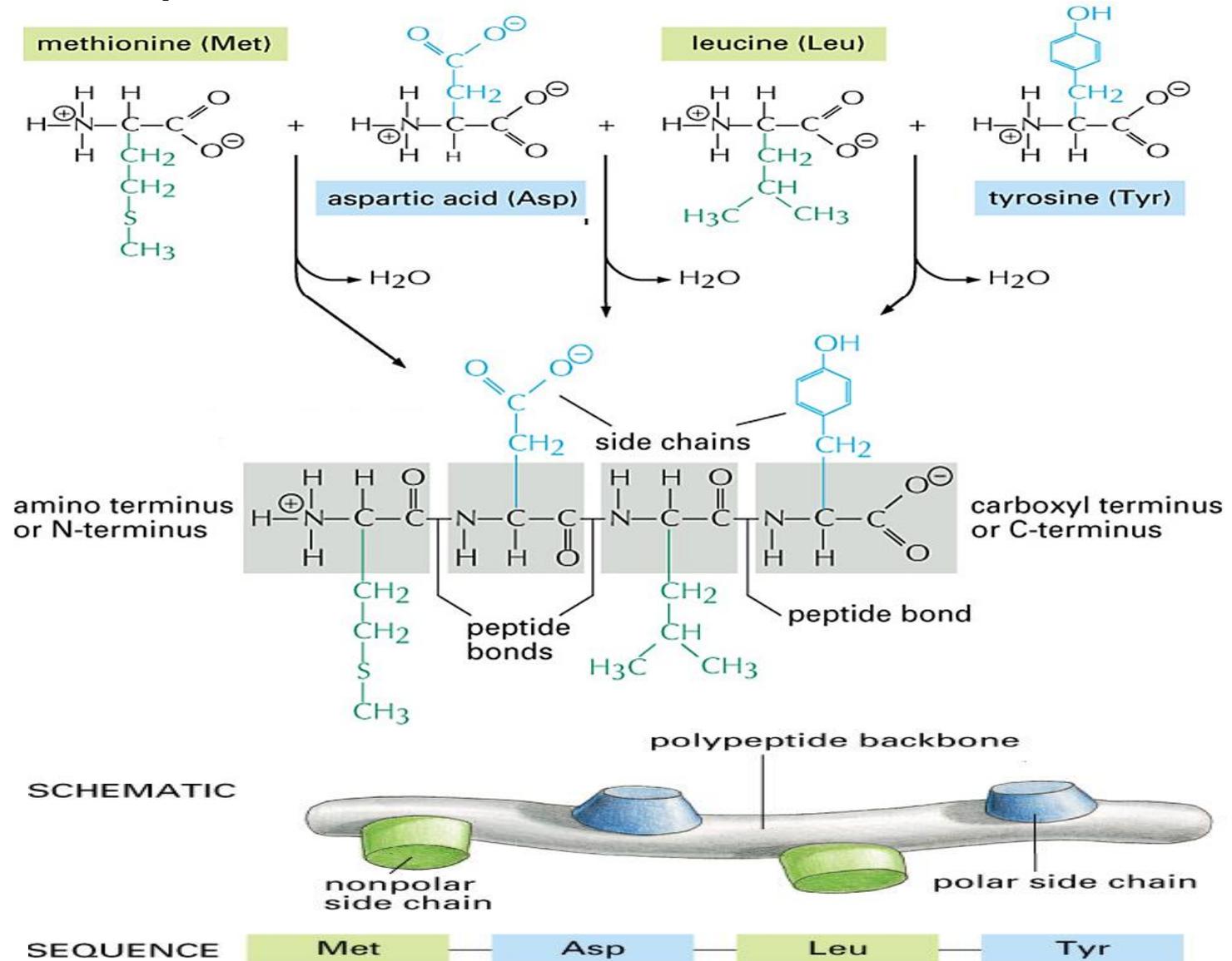


Structure primaire

- Décrit la séquence ou l'ordre d'enchaînement des acides aminés qui constituent la protéine
- Cette séquence est fixée après traduction de l'information contenue dans le gène codant
- Les a.a. sont numérotés en allant du N-ter vers le C-ter.
- La structure primaire s'écrit en utilisant le code à 1 lettre ou le code à 3 lettres

•	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	M	V	H	L	T	P	E	E	K	S	A	V
	Met	Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser	Ala	Val
	N-term											C-term

Structure primaire



Structure secondaire :

- 1er stade de l'organisation dans l'espace d'une chaîne peptidique.
- Une chaîne d'a.a. possède au niveau des liaisons peptidique de nombreux **groupements –CO- et –NH-** ceux-ci peuvent établir en eux dans l'espace des **liaisons hydrogène** et former une structure secondaire.
- Les structures secondaires (stables) les plus fréquentes sont **l'hélice α , le feuillet plissé β** (et les coudes β).

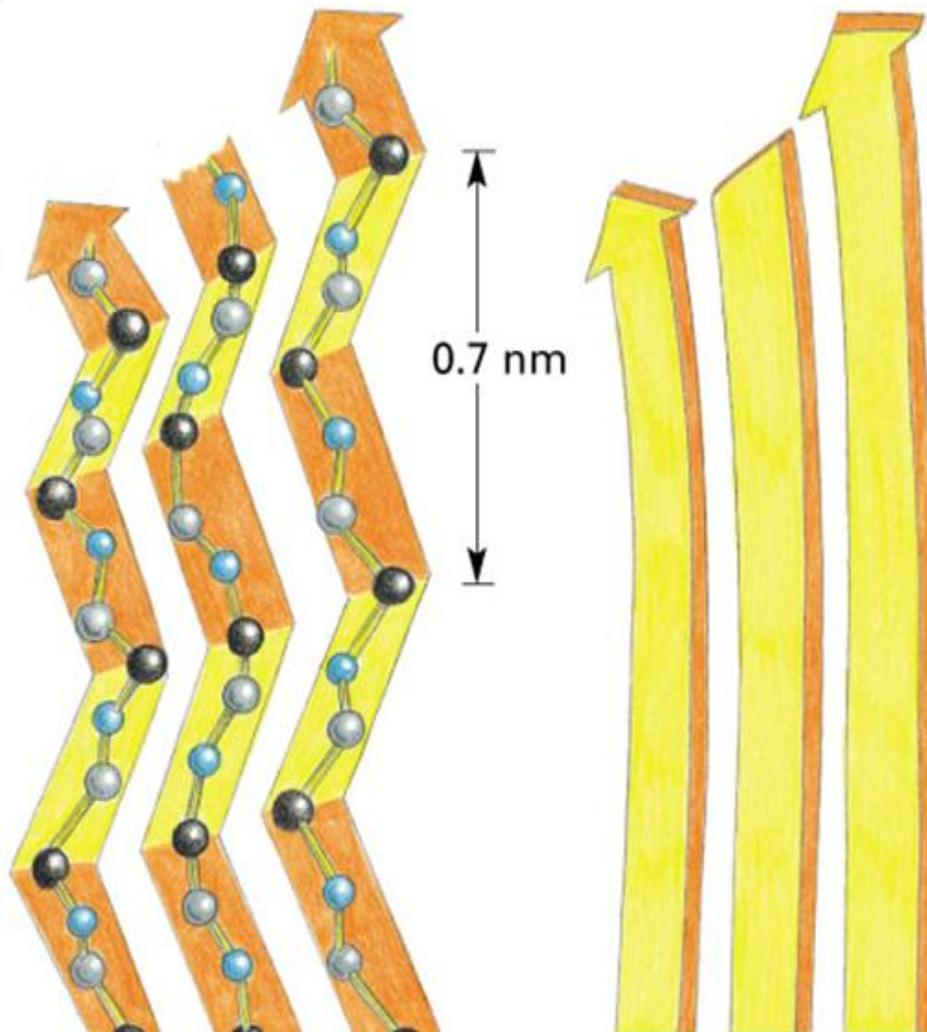
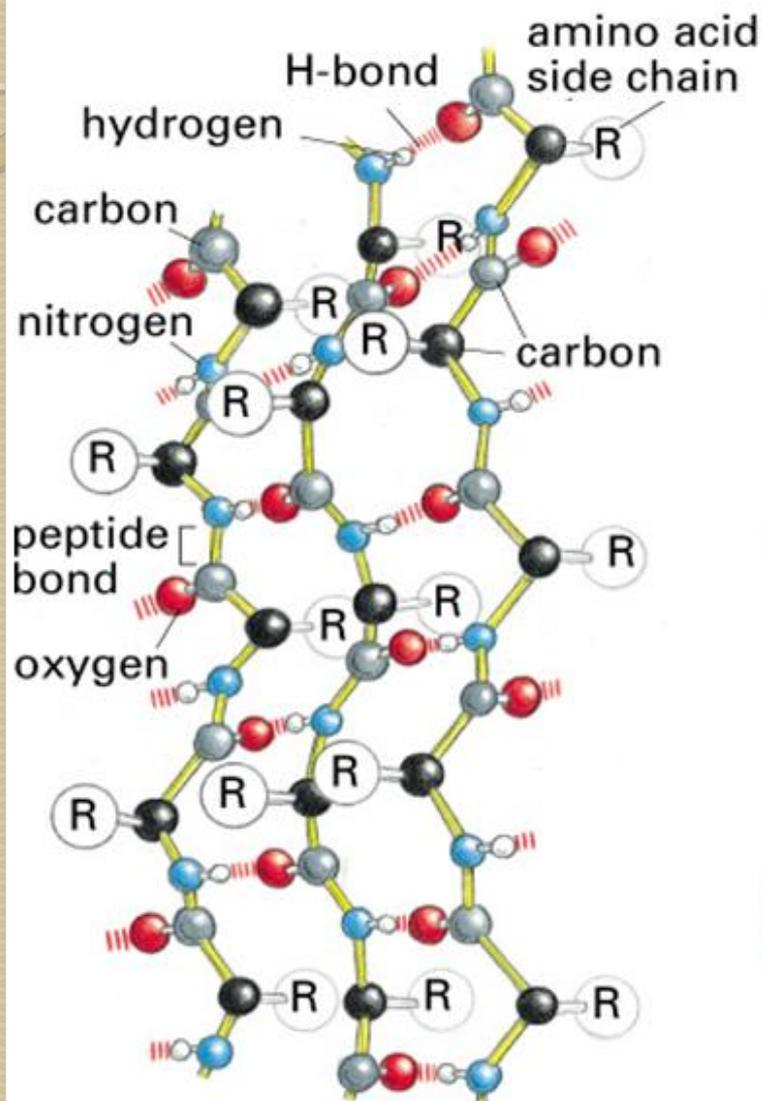
L'hélice α

- La chaîne principale s'enroule en spirale, vers la droite.
- Structure stabilisée par des liaisons hydrogènes (intramoléculaires)
- L'hélice α s'élève de 0,54nm à chaque tour.
- Les plans des liaisons peptidiques sont parallèles à l'axe de l'hélice.
- Les chaînes latérales R et liaisons C-H pointent vers l'extérieur.

Feuillet plissé β

- La chaîne peptidique se trouve sous **forme en zigzag**.
- La chaîne principale est étirée et deux segments de la protéine se placent côte à côte, unis par **des liaisons hydrogènes** entre les groupements C=O et NH.
- Si les segments sont orientés dans le **même sens**, on parle de **feuillet parallèle**.
- Si les segments sont orientés dans le **sens contraire**, on parle de **feuillet antiparallèle**.
- Les chaînes latérales, R, se dressent au sommet des arêtes.

Feuillet plissé β

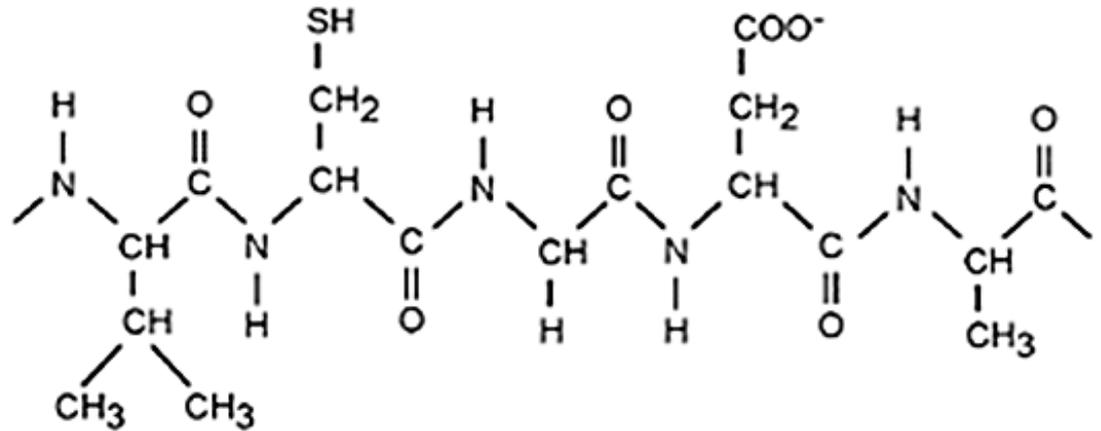


Coude β

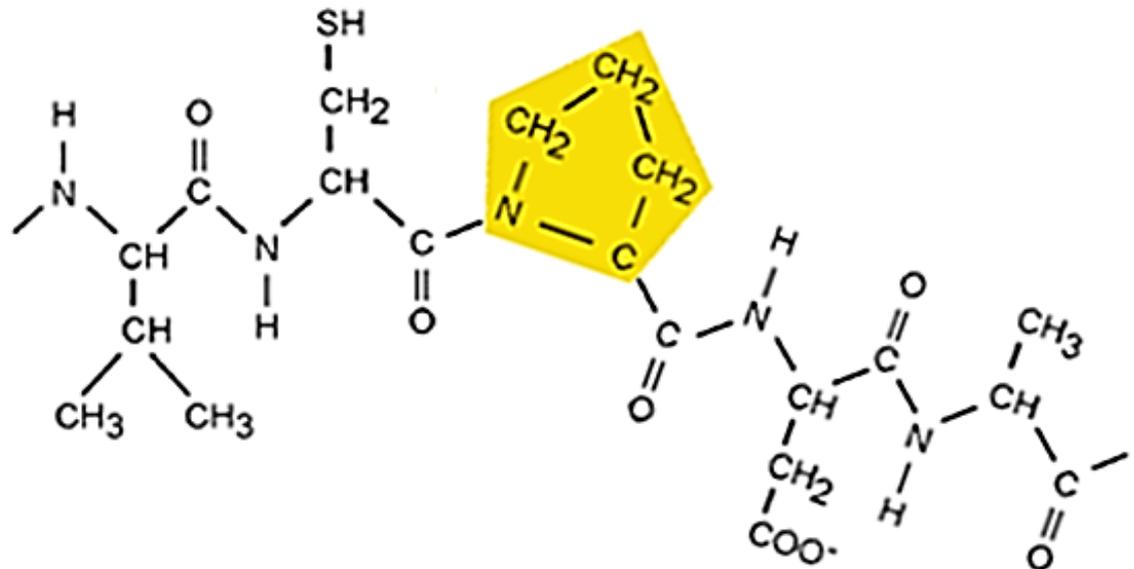
- Les hélices et les feuillets constituent en moyenne **50 %** de l'architecture protéique.
- Le reste de la chaîne peptidique forme de petits éléments structurés : **les coudes β** .
- DBD : Domaine de liaison à l'ADN, motif reconnaissant l'ADN mono/double brin (séquences spécifiques ou affinité générale à l'ADN).
- Hélice-Coude-Hélice (HTH) : permet de reconnaître et lier une séquence d'ADN, protéines régulant l'expression génique.

Coude β (distorsion)

Val-Cys-Gly-Asp-Ala



Val-Cys-Pro-Asp-Ala



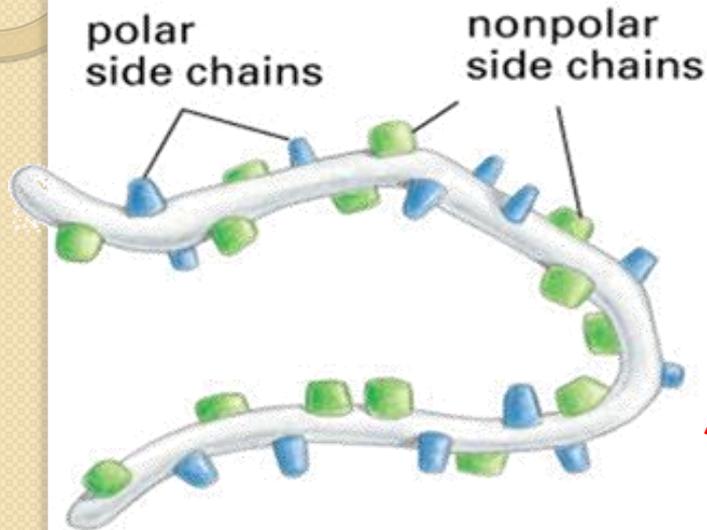
Structure tertiaire :

- La structure tertiaire consiste en une **organisation des structures secondaires entre elles**
- Cela implique l'apparition de **liaisons** hydrogène, ioniques, de forces hydrophobes et parfois de ponts disulfure
- La structure tertiaire **correspond à la structure tridimensionnelle** de la protéine
- **Une structure tertiaire n'est pas une structure figée** : elle peut se modifier (se tordre, se déformer) sous l'effet de la fixation d'une molécule (**ligand**) ou sous l'effet de la variation d'un paramètre physico-chimique (**pH, température**)

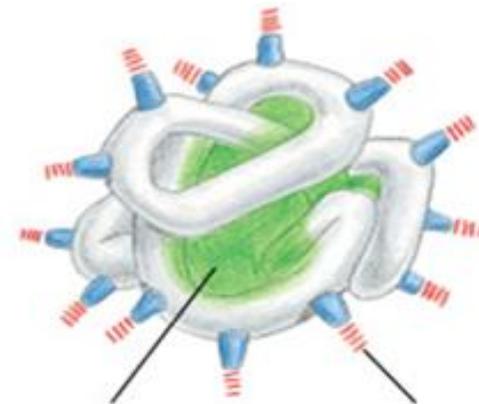
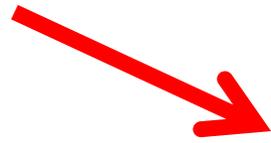
Structure tertiaire

- Une protéine **soluble** (qui sera au contact de l'eau) va se replier de façon à ce que les résidus les plus polaires soient au contact du solvant.
- Les résidus apolaires, eux, seront au cœur de la protéine de façon à ne pas interagir avec l'eau.

Liaisons hydrophobes



unfolded polypeptide



hydrophobic core region contains nonpolar side chains

polar side chains on the outside of the molecule can form hydrogen bonds to water

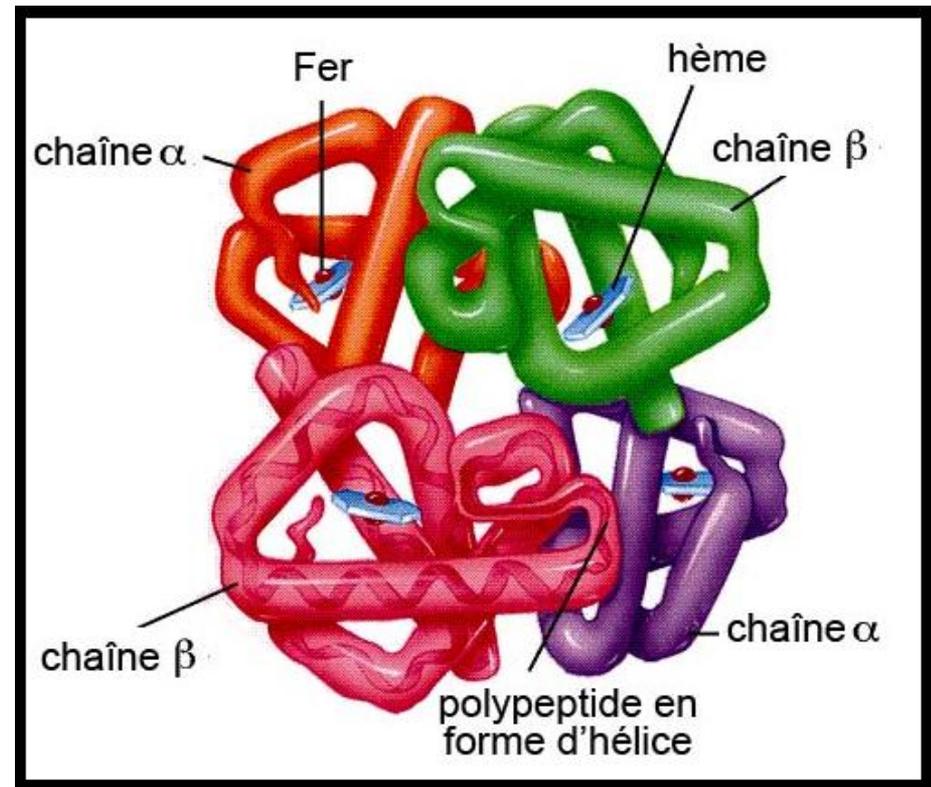
folded conformation in aqueous environment

Structure quaternaire

- C'est l'association de plusieurs chaînes peptidiques pour donner un complexe stable et actif.
- Plusieurs sous-unités tridimensionnelles (structures tertiaires) s'assemblent pour former des unités fonctionnelles beaucoup plus grandes (enzymes, ribosomes et des fibres protéiques).
- Les chaînes qui constituent ce complexe sont des sous-unités, chacune ayant une structure tertiaire définie.
- L'association des différentes chaînes se fait via des liaisons faibles et parfois aussi via des ponts disulfures.

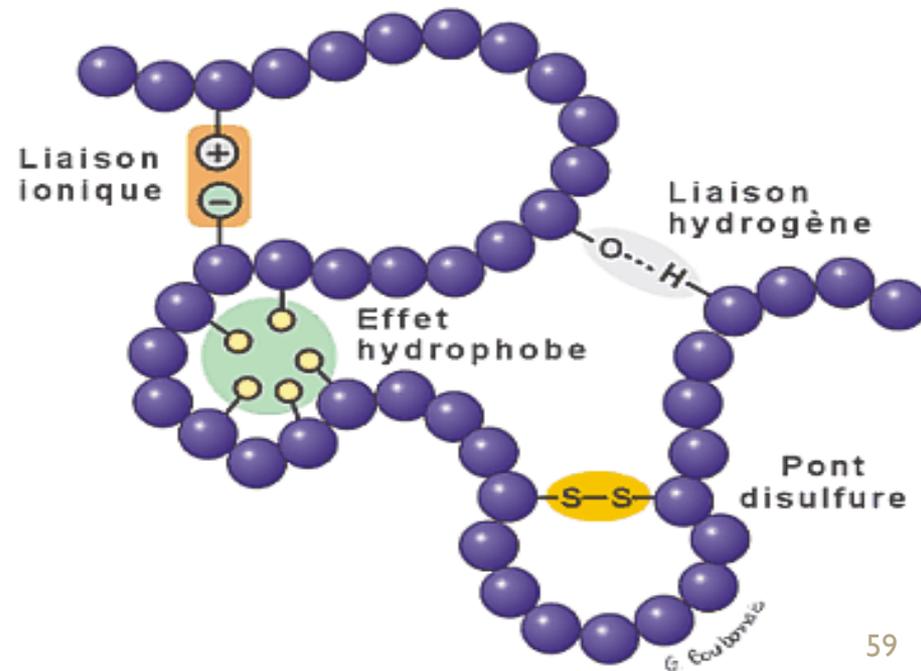
Structure quaternaire

- Exemple:
L'hémoglobine
- Un transporteur
d'oxygène
- Possède une structure
quaternaire
- Formée de quatre sous-
unités (2α et 2β).

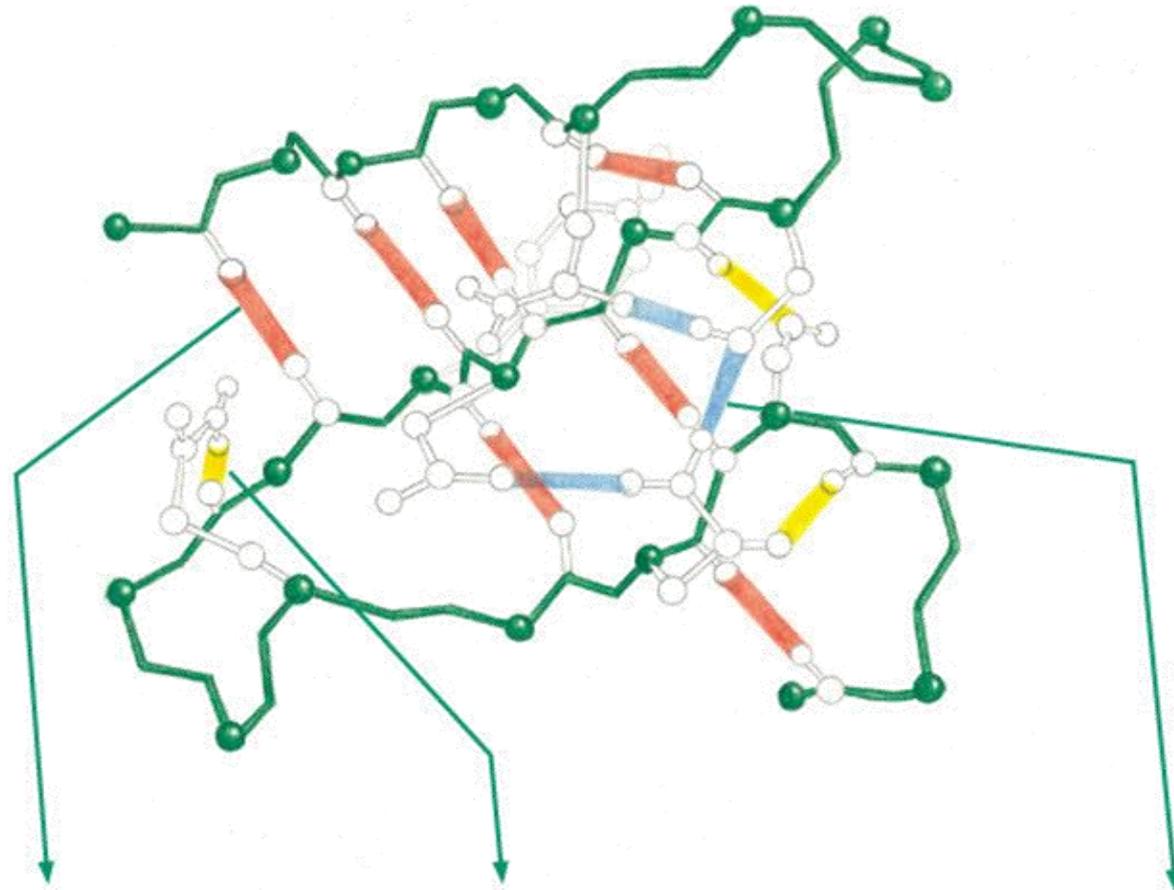


Les différents types de liaisons impliquées dans la structure des protéines

- **Structure primaire :**
 - Liaisons peptidiques (covalentes)
 - Les ponts disulfure
- **Structures II, III et IV^{vaires} :** liaisons faibles
 - Les liaisons hydrogène
 - Les liaisons ioniques
 - Les forces hydrophobes
 - Les ponts disulfure



Les liaisons hydrogène



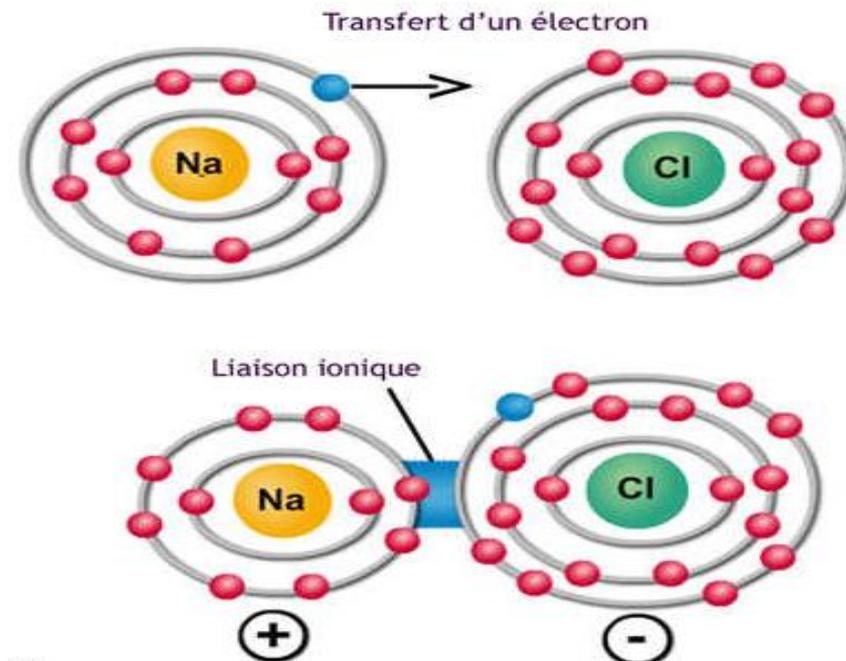
hydrogen bond between atoms of two peptide bonds

hydrogen bond between atoms of a peptide bond and an amino acid side chain

hydrogen bond between two amino acid side chains

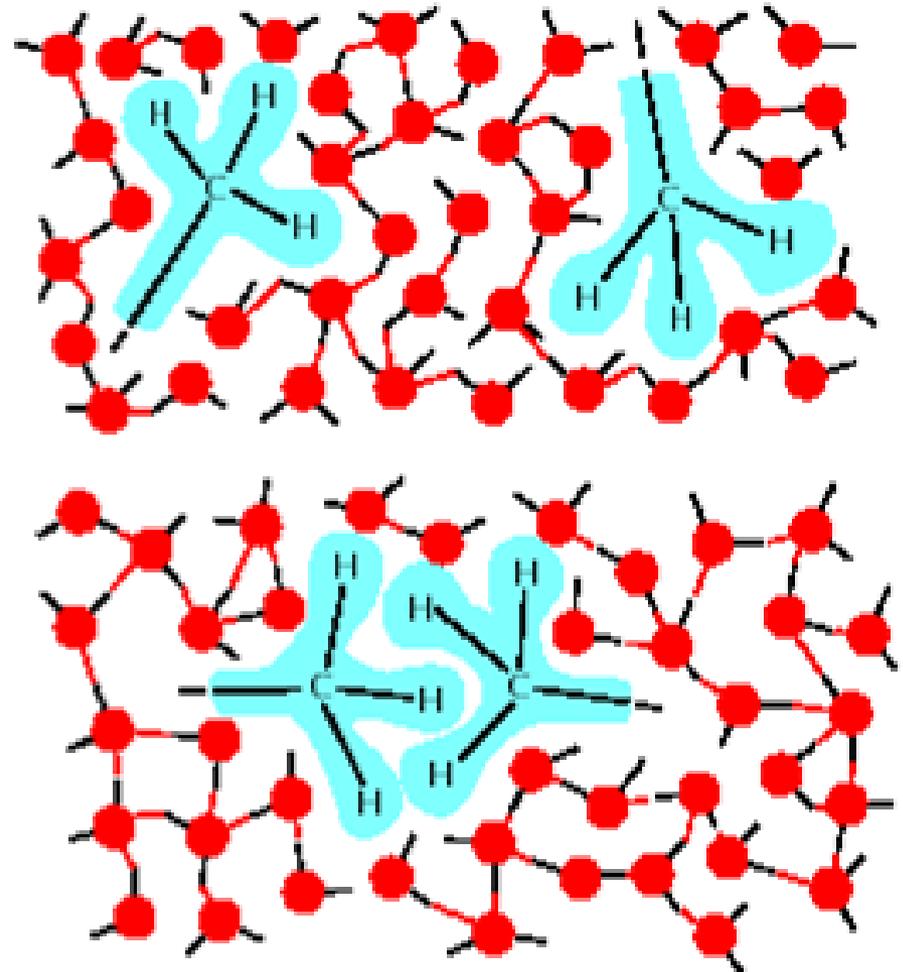
Liaison ionique

- Un atome cède un ou plusieurs électrons pour former un ion chargé positivement (cation). Un autre atome capte ces électrons pour former un ion chargé négativement (anion)
- Il y a donc transfert d'électrons entre les atomes. (oxydation : l'atome perd des électrons et réduction : l'atome gagne des électrons)
- Les cations et les anions s'attirent l'un à l'autre dans une liaison ionique (En raison de leurs charges opposées)
- Par exemple, le chlorure de sodium (NaCl) ou sel de cuisine

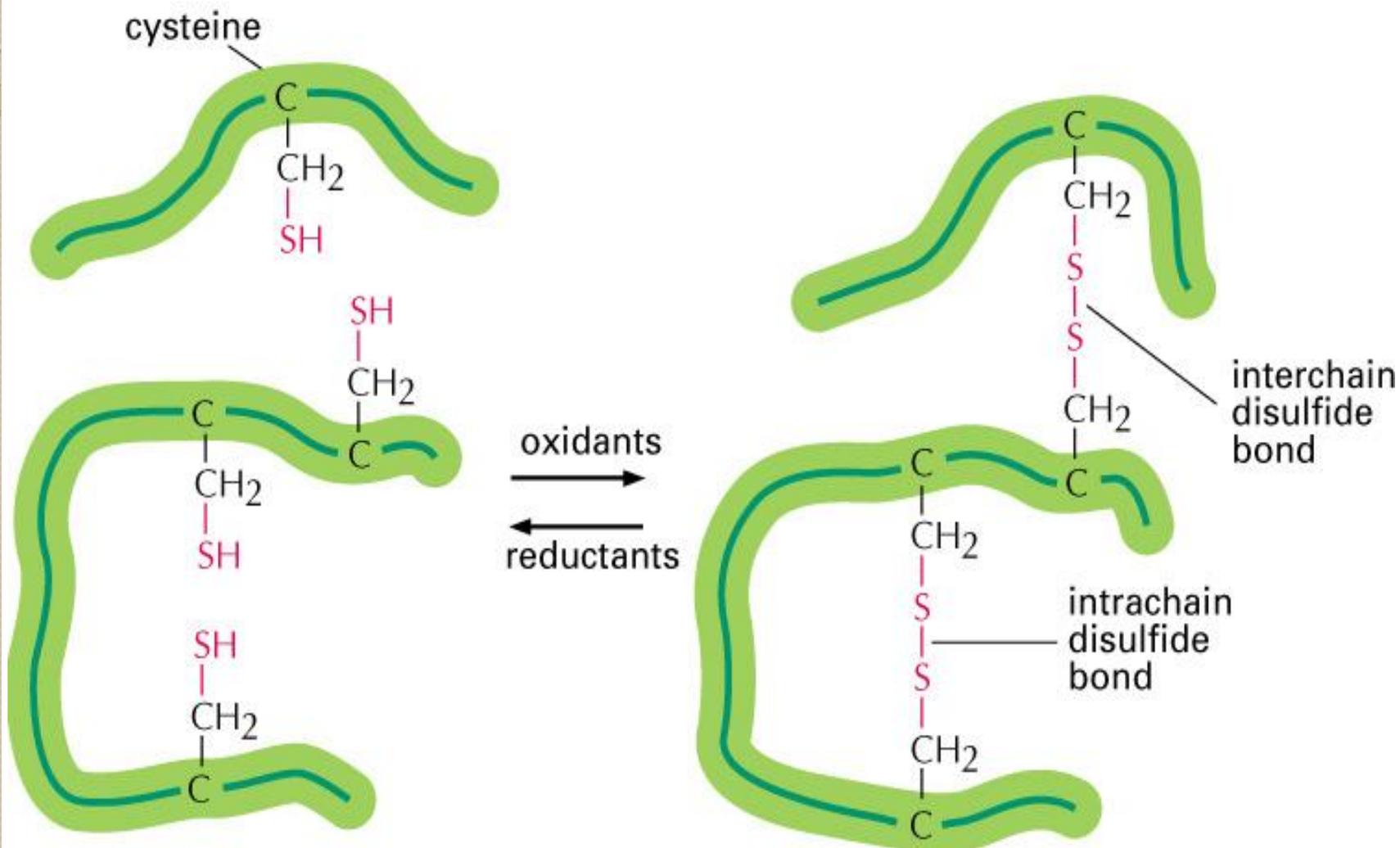


Forces hydrophobes

- Comme les molécules non polaires ne peuvent pas réagir avec l'eau.
- Elles tendent à créer entre elles des liaisons de type interactions hydrophobes



Les ponts disulfures



Quelques différences entre les différentes formes des protéines

Protéines fibreuses	Protéines globulaires
Forme allongée et mince	Forme sphérique et compacte
Insolubles dans la cellules	Solubles dans le cytoplasme ou dans la phase lipidique des membranes cellulaires
Fonction mécanique et structurale	Agents principaux de l'activité biologique de la cellule
<ul style="list-style-type: none">- α-keratines- fibroïne- collagène- élastine	<ul style="list-style-type: none">- enzymes (catalyseur cellulaires)- transporteurs d'oxygène ou de lipides (sang)- hormones- récepteurs intégrés à la membrane et médiateurs d'effets hormonaux- immunoglobulines (anticorps)- etc

Propriétés physico-chimiques des protéines

Masses molaires

- La masse moléculaire s'échelonne de 10 KDa à plusieurs millions.
- La masse moléculaire d'une protéine est souvent utilisée comme élément caractéristique servant à la définition ou à la nommer:
 - ex : P47 c'est une protéine de 47 KDa

Protéine	Masse moléculaire (dalton)
Cytochrome c	12 300
Myoglobine	17 200
Anhydrase carbonique	30 000
Ovalbumine	42 700
Albumine	66 250
Ovotransferrine	76-78 000

Propriétés physico-chimiques des protéines

La solubilité

- La solubilité d'un composé est la quantité maximale du composé qui peut se dissoudre dans un litre de solvant
- La solubilité des protéines dépend de certains paramètres :
 - Influence du pH, solvants organiques: les alcools méthyliques, l'acétone précipitent les protéines

Stabilité thermique des protéines

- Froid ou chaleur provoquent la dénaturation des protéines.
- Dénaturation: modification de la structure tridimensionnelle sans modification de la structure primaire.



Merci de votre attention !