

UNIVERSITE 3 CONSTANTINE
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE
I^{ERE} ANNEE MEDECINE

STRUCTURE DES PROTEINES

INTRODUCTION.

- I. FONCTIONS BIOLOGIQUES DES PROTEINES.**
- II. CLASSIFICATION DES PROTEINES SELON LEUR FORME.**
- III. STRUCTURE DES PROTEINES.**
 - 1. STRUCTURE PRIMAIRE.**
 - 2. STRUCTURE SECONDAIRE.**
 - A. Hélice α .**
 - B. Feuillet β .**
 - C. Coude**
 - D. Pelote statistique**
 - 3. STRUCTURE TERTIAIRE.**
 - 4. STRUCTURE QUATERNAIRE.**
EXEMPLE DE L'HEMOGLOBINE.

INTRODUCTION :

Les protéines de toutes les espèces quelque soit leurs fonctions ou leurs activités biologiques sont constituées du même ensemble de 20 AA standards.

Elles peuvent être constituées uniquement d'acides aminés (holoprotéines) ou être associées à un composant non protéique appelé partie prosthétique (hétéroprotéines).

Peptides et protéines sont synthétisés dans le cytoplasme et le réticulum endoplasmique par assemblage des acides aminés lors de la traduction des ARN messagers.

I. LES FONCTIONS BIOLOGIQUES DES PROTEINES :

Les protéines peuvent :

- a. **Créer et maintenir une structure** : Exemples des protéines du cytosquelette et des protéines des tissus de soutien
- b. **Reconnaître et se défendre** : Les immunoglobulines
- c. **Transporter** : Cas des transporteurs de petites molécules dont l'oxygène et les transporteurs trans-membranaires.
- d. **Transformer** : Les enzymes catalysent l'essentiel des réactions chimiques du vivant.
- e. **Bouger et se déplacer** : Les protéines à fonction motrice et les protéines des mouvements intracellulaires.
- f. **Informé et signaler** : Les récepteurs et leurs ligands.

II. CLASSIFICATION DES PROTEINES SELON LEUR FORME :

Les protéines peuvent être divisées en 2 grandes classes selon leur forme et certaines caractéristiques physiques :

1. LES PROTEINES GLOBULAIRES :

- les chaînes polypeptidiques formant les protéines globulaires sont étroitement enroulées en une structure compacte, sphérique ou globulaire.
- Elles sont généralement solubles dans les systèmes aqueux et diffusent rapidement. La plus part ont une fonction dynamique (enzyme, anticorps...).

2. LES PROTEINES FIBREUSES :

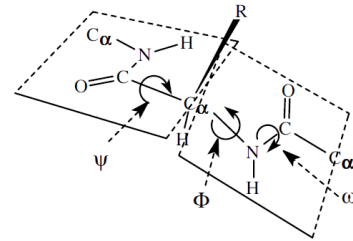
- Elles sont insolubles dans l'eau, allongées avec des chaînes polypeptidiques étendues le long d'un axe au lieu d'être enroulées en une forme globulaire.
- Elles ont un rôle structural ou de protection (kératine, collagène, fibroïne, actine, myosine...)

III. STRUCTURE DES PROTEINES :

Les caractéristiques spatiales des protéines sont la clé de leurs fonctions. La structure des protéines se décrit sur quatre niveaux d'organisation :

- structure **primaire** : composition et séquence des aminoacides.

- structure **secondaire** : c'est une structure locale qui rend compte de l'organisation spécifique d'un fragment d'acides aminés consécutifs dans l'espace.
- structure **tertiaire** : c'est l'organisation spatiale complète des structures locales de la molécule.
- structure **quaternaire** : c'est l'organisation de protéines oligomériques qui sont des assemblages non covalents de sous-unités (protomères)



1. STRUCTURE PRIMAIRE DES PROTEINES :

- La structure primaire ou séquence, résulte de l'enchaînement des acides aminés reliés entre eux de façon covalente par la liaison peptidique.
- On y associe parfois la position des ponts disulfures qui s'établissent entre les résidus cystéines présents dans les chaînes polypeptidiques.
- La structure est déterminée au moyen des méthodes décrites pour les polypeptides (méthodes de détermination de la séquence peptidique).

2. STRUCTURE SECONDAIRE DES PROTEINES :

▪ Définition :

- La structure secondaire d'un peptide ou d'une protéine est son premier degré de complexité dans l'espace.
- Elle concerne l'organisation tridimensionnelle locale de la chaîne peptidique, autrement dit elle correspond à la répétition d'une orientation spécifique entre deux acides aminés successifs le long de la chaîne peptidique.

Les liaisons hydrogène potentielles que peuvent avoir les atomes d'oxygène (C=O) et d'hydrogène (N-H) d'une liaison peptidique et l'impact de la géométrie de la liaison peptidique sur la structure locale sont très importants.

▪ Les propriétés de la liaison peptidique:

1. les atomes N, H, O, C α sont coplanaires.
2. Les angles ϕ et ψ sont caractéristiques de la géométrie locale des deux plans de liaisons peptidiques consécutifs
 - ϕ : rotation autour de la liaison C α -N.
 - ψ : rotation autour de la liaison C α -C.

Les angles ψ et ϕ de la liaison peptidique sont constants au sein d'une structure secondaire donnée.

▪ Les contraintes de la liaison peptidique :

Cet impact sera double :

- la rigidité de la liaison peptidique conduira à un squelette défini et stable.
- les libertés de rotation des atomes aux extrémités de cette liaison permettront à la structure locale d'adopter différentes conformations dans l'espace.

Il existe un nombre limité de structures secondaires « répétitives » différentes, les **hélices α** et les **feuilletts β** étant les plus répandus.

A. Les hélices α :

- C'est une structure locale répétitive et relativement compacte dont les caractéristiques principales sont :

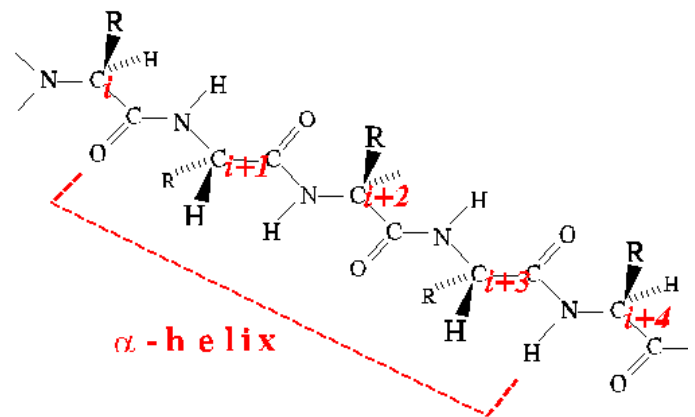
- la structure est stabilisée par les **liaisons hydrogène** de l'atome d'oxygène (C=O) d'une liaison peptidique i avec l'atome d'hydrogène (N-H) de la liaison peptidique $(i+4)$.

- les radicaux des résidus sont à l'extérieur de l'hélice, ce qui minimise les encombrements stériques.

- l'hélice ne peut s'établir qu'avec des résidus de la même série (L ou D)

- la configuration L des aminoacides privilégie un enroulement à droite (dans un enroulement à gauche, les chaînes latérales recouvrent trop le squelette de l'hélice)

- les plans des liaisons peptidiques sont parallèles à l'axe de l'hélice et forment le squelette de l'hélice.



Caractéristiques de l'hélice :

- Pas de l'hélice : 0,54 nm par tour

- Nombre de résidus par tour : 3,6

- Translation par résidu : 0,15 nm

- Diamètre de l'hélice : 0,50 nm

- Angles dièdre : $\phi = -57^\circ$ et $\psi = -47^\circ$

- La liaison hydrogène C=O-----N-H, d'une longueur de 0,286 nm, est presque parallèle à l'axe de l'hélice.

- Cette structure est favorisée par les résidus dont les chaînes latérales ne portent pas de charges et dont l'encombrement stérique est faible.

- Certains résidus déstabilisent l'hélice par la présence de charge dans leurs chaînes latérales (Asp, Glu, Arg et Lys).

- La proline est un point de rupture d'une hélice pour deux raisons :

- il n'existe pas de NH pour une liaison hydrogène
- le cycle rigide pyrrolidone engagé dans la liaison peptidique bloque la rotation, détruisant la continuité de l'hélice.

B. Feuillet β

Les liaisons hydrogène des atomes d'oxygène (C=O) et d'hydrogène (N-H) d'une liaison peptidique se répètent non plus sur une portion continue de la chaîne peptidique mais entre des segments différents qui peuvent appartenir à la même chaîne ou à des chaînes différentes.

Cette structure est une structure à plat, étirée et étalée : **feuillet β plissé**.

Le sens peptidique des deux brins adjacents peut être identique ou contraire, les feuillets sont respectivement dits **parallèles** ou **antiparallèles**. Ces derniers sont plus stables, les liaisons H subissant de plus faibles distorsions.

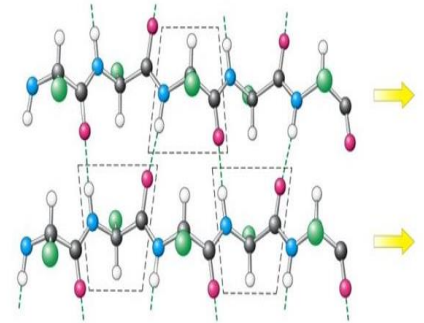
Les chaînes latérales des résidus se distribuent alternativement de part et d'autre du plan moyen.

Les **feuillets β** parallèles et antiparallèles ont des caractéristiques très similaires.

▪ **Les feuillets β parallèles :**

Les feuillets β parallèles sont caractérisés par :

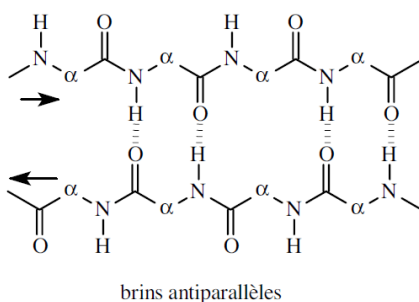
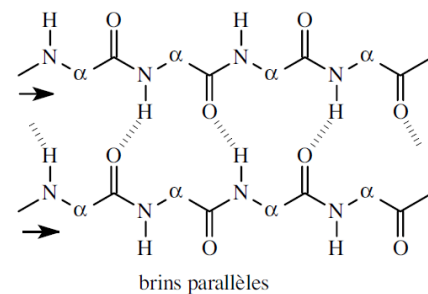
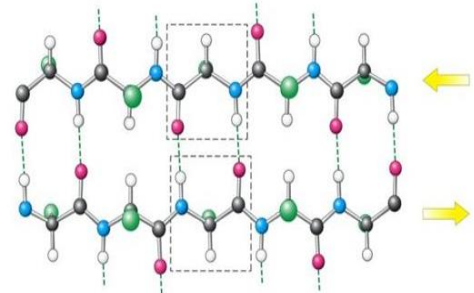
- translation : 0,32 nm
- angles dièdre : $\phi = -119^\circ$ et $\psi = 113^\circ$.
- Dans l'arrangement parallèle, les liaisons hydrogènes ne sont pas perpendiculaires à l'axe des chaînes étirées et chaque résidu forme des liaisons hydrogènes avec les groupes carbonyle et amide de deux résidus différents sur le brin adjacent



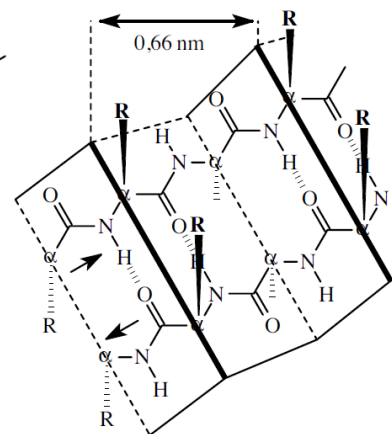
▪ **Les feuillets β antiparallèles :**

Les feuillets β antiparallèles sont caractérisés par :

- Angles dièdre : $\phi = -139^\circ$ et $\psi = 135^\circ$
- Une liaison peptidique sur deux ne participe pas à une liaison hydrogène : cela implique que nous pourrions avoir une structure en feuillet β plissé, composée de plus de deux brins.
- Les liaisons hydrogène sont presque perpendiculaires à l'axe des chaînes étirées.
- L'oxygène carbonyle et l'atome d'hydrogène amide d'un résidu forment des liaisons hydrogène avec l'oxygène carbonyle et l'atome d'hydrogène amide d'un même résidu sur l'autre brin



Structure en feuillet plissé β

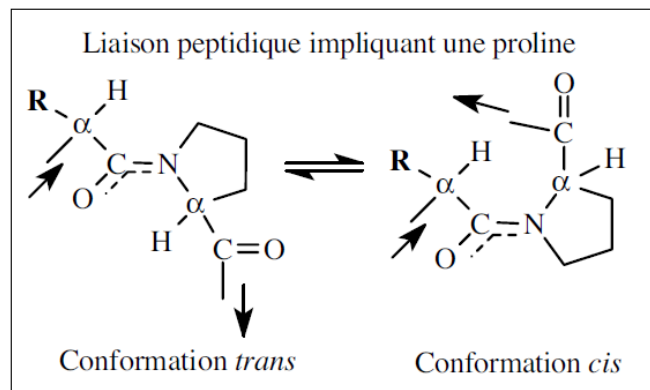
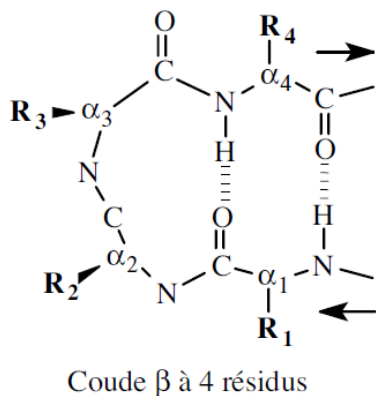


C. Le coude

- Certaines régions protéiques ne sont pas structurées dans des conformations périodiques.
- Toutefois leurs structures sont semblables par le fait qu'elles imposent un changement brusque de direction de 180°: on les appelle **coude** ou **tour** β (β turn).
- La lettre β rappelle qu'ils sont indispensables pour des feuillets de chaînes antiparallèles.
- Cette structure peut être réalisée de différentes manières, toutefois on peut dire :
 - c'est un court segment peptidique de 2 à 4 résidus.
 - une ou deux liaisons hydrogène se forment entre le premier et le dernier résidu du coude
 - la configuration de la proline est telle qu'elle provoque un changement de direction et peut donc être presque à elle seule un coude.
- Dans le coude à 4 résidus, les résidus R2 et R3 avec des chaînes latérales portant des charges favoriseront une telle structure (chaînes latérales à l'extérieur et interagissant avec l'eau).
- Les résidus R1 et R4 avec des chaînes latérales de faible encombrement stérique favoriseront cette structure.

D. La pelote statistique

Certaines régions protéiques ne sont pas structurées dans des conformations périodiques comme l' α -hélice ou le feuillet plissé β : leur forme irrégulière est qualifiée de **pelote statistique** (random coil). Cette structure n'est pas pour autant inorganisée, elle obéit aux contraintes locales de voisinage.

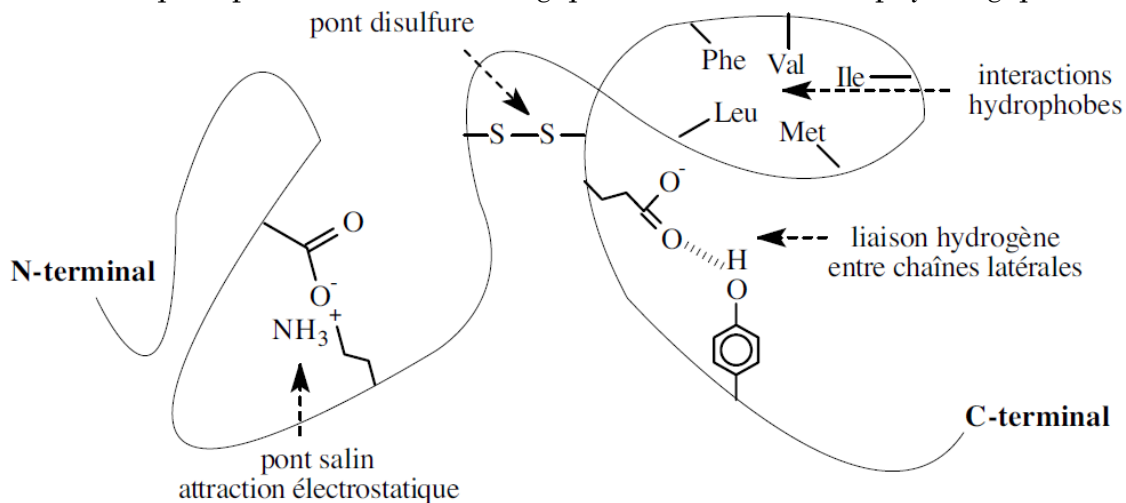


3. STRUCTURE TERTIAIRE DES PROTEINES :

L'arrangement spatial des structures secondaires locales aboutit à une forme globale spécifique de la protéine maintenue par des interactions qui peuvent être de nature différente :

- **liaisons covalentes** : ponts disulfures.

- **liaisons ioniques** entre groupements chargés de signe opposé (pont salin) interactions électrostatiques entre dipôles permanents et groupements ionisés ou encore entre deux dipôles : les plus répandues sont les liaisons hydrogène
 - **attractions hydrophobes** (force de Van der Waals entre groupes apolaires subissant des forces de répulsion par l'eau, ce qui favorise leur rapprochement)
 - **interactions des chaînes latérales des résidus avec le solvant** : dans l'eau, les chaînes latérales polaires pourront être exposées au solvant, alors que les chaînes latérales apolaires auront tendance à "s'enfouir" dans des poches hydrophobes de la protéine.
- La structure tertiaire d'une protéine est le paramètre fondamental dont dépend l'expression de ses fonctions biologiques qu'elles soient structurales ou dynamiques (protéines des membranes ou du cytosquelette, récepteurs, enzymes, etc).
 - Cette structure est très dépendante des interactions que nous venons de décrire. Ces interactions subissent l'influence du milieu dans lequel elles se trouvent (solvant, température, pH, force ionique, agents détruisant ces interactions, etc).
 - **La conformation native** de la protéine est la structure tertiaire qui correspond à celle qui exprime sa fonction biologique dans les conditions physiologiques.



Les liaisons ou interactions entre chaînes latérales des résidus, impliquées dans la structure tertiaire des protéines

4. LA STRUCTURE QUATERNAIRE :

- La structure quaternaire se définit comme un assemblage protéique non covalent.
- Elle concerne donc seulement les protéines constituées de plusieurs chaînes associées entre elles par des liaisons de faible énergie.
- L'assemblage des protéines dans la cellule se fait par complémentarité.
- Les structures quaternaires sont souvent stabilisées par des interactions hydrophobes, des liaisons hydrogènes et des liaisons ioniques.
- L'unité structurale est le monomère.
- Le protomère est la plus petite unité fonctionnelle et peut correspondre à un ou plusieurs monomères.
- Les unités sont le plus souvent au nombre de deux ou de quatre.
- Elles peuvent être entièrement identiques ou identiques deux à deux.

- Souvent, les monomères ont une activité fonctionnelle, mais leur association avec d'autres monomères pour former la protéine complète apporte de nouvelles propriétés.
- L'activité biologique d'une unité peut moduler l'activité des autres unités de la protéine.

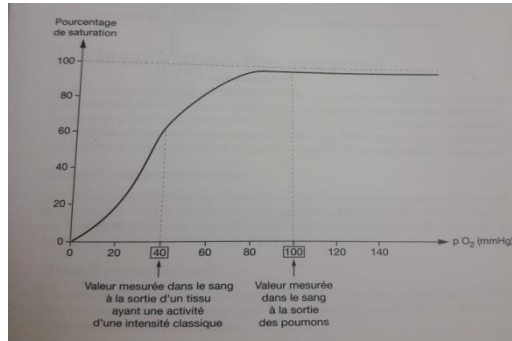
Exemple de l'hémoglobine :

- L'hémoglobine résulte de l'association de quatre sous unités, chacune possédant une partie protéique (la globine) et un hème.
- Chaque ion ferreux est capable de fixer (de façon réversible) une molécule d'oxygène.

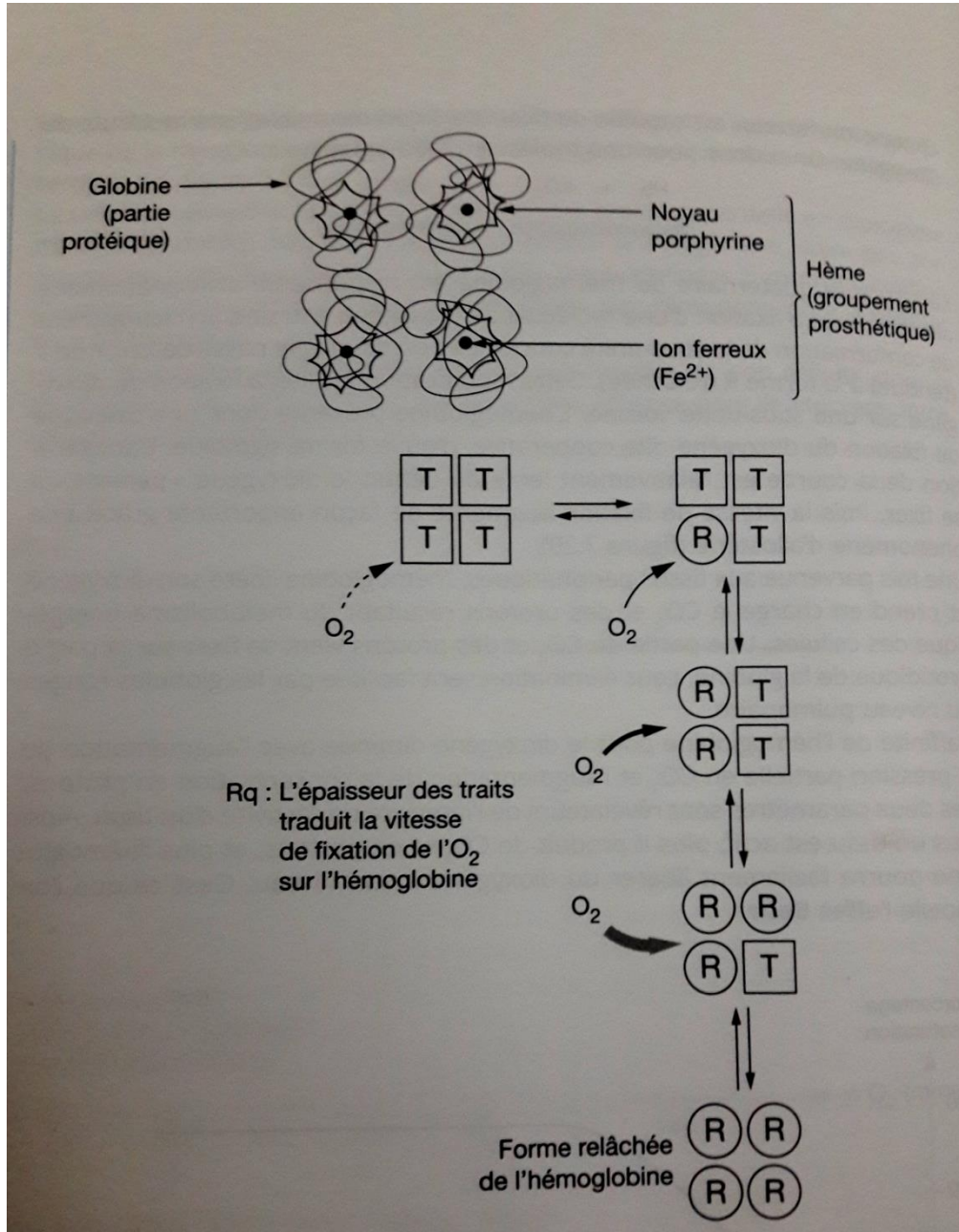
On a donc pour une molécule d'hémoglobine :



- Grâce à la dynamique du sang l'hémoglobine assure la prise en charge de l'oxygène au niveau pulmonaire et permet ensuite sa distribution au niveau des différents tissus en fonction de leurs besoins.
- La quantité d'oxygène liée à l'hémoglobine exprimée en pourcentage de saturation dépend de la pression partielle en oxygène du milieu.
- La courbe de saturation de l'hémoglobine présente une **allure sigmoïde** (en forme de S), caractéristique d'une protéine ayant une structure quaternaire.
- La structure quaternaire de l'hémoglobine est responsable d'un phénomène allostérique. La fixation d'une molécule d'oxygène entraîne un changement de conformation de la sous-unité concernée : elle passe de la **forme T (tendue) à la forme R (relâchée)**. Cette modification facilite la fixation de l'oxygène sur une sous unité voisine.
- L'hémoglobine présente donc une cinétique de fixation d'oxygène dite coopérative, d'où la forme sigmoïde. L'accélération de la courbe est relativement lente au début, l'oxygène « peinant » à se fixer. Puis la vitesse de fixation augmente de façon importante grâce à ce phénomène d'allostérie.
- Une fois parvenue aux tissus périphériques, l'hémoglobine libère son oxygène et prend en charge le CO₂, et des protons résultant du métabolisme énergétique des cellules.
- Une partie de du CO₂ et des protons vient se fixer sur la partie protidique de l'hémoglobine. Leur élimination sera facilitée par les globules rouges au niveau pulmonaire.
- L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène diminue avec l'augmentation de la pression partielle en CO₂ et l'augmentation de la concentration en protons. Ces deux paramètres sont révélateurs de l'intensité de l'activité d'un tissu.
- Ainsi plus un tissu est actif, plus il produit de CO₂ et de protons et plus l'hémoglobine pourra facilement libérer l'oxygène à son niveau. C'est ce que l'on appelle **effet de BOHR**.



Courbe de fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine



Phénomène d'allostérie de l'hémoglobine