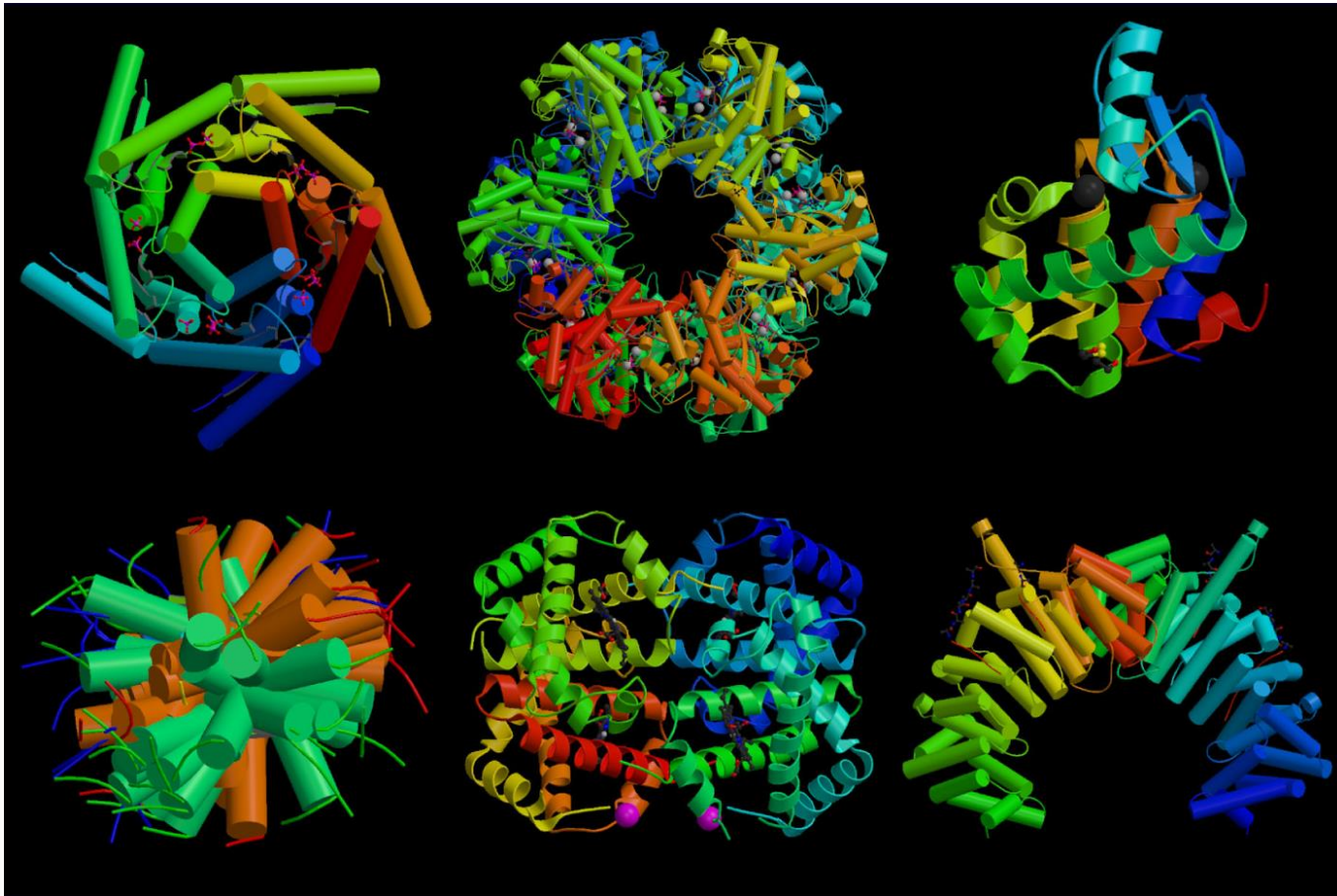


Structure des protéines

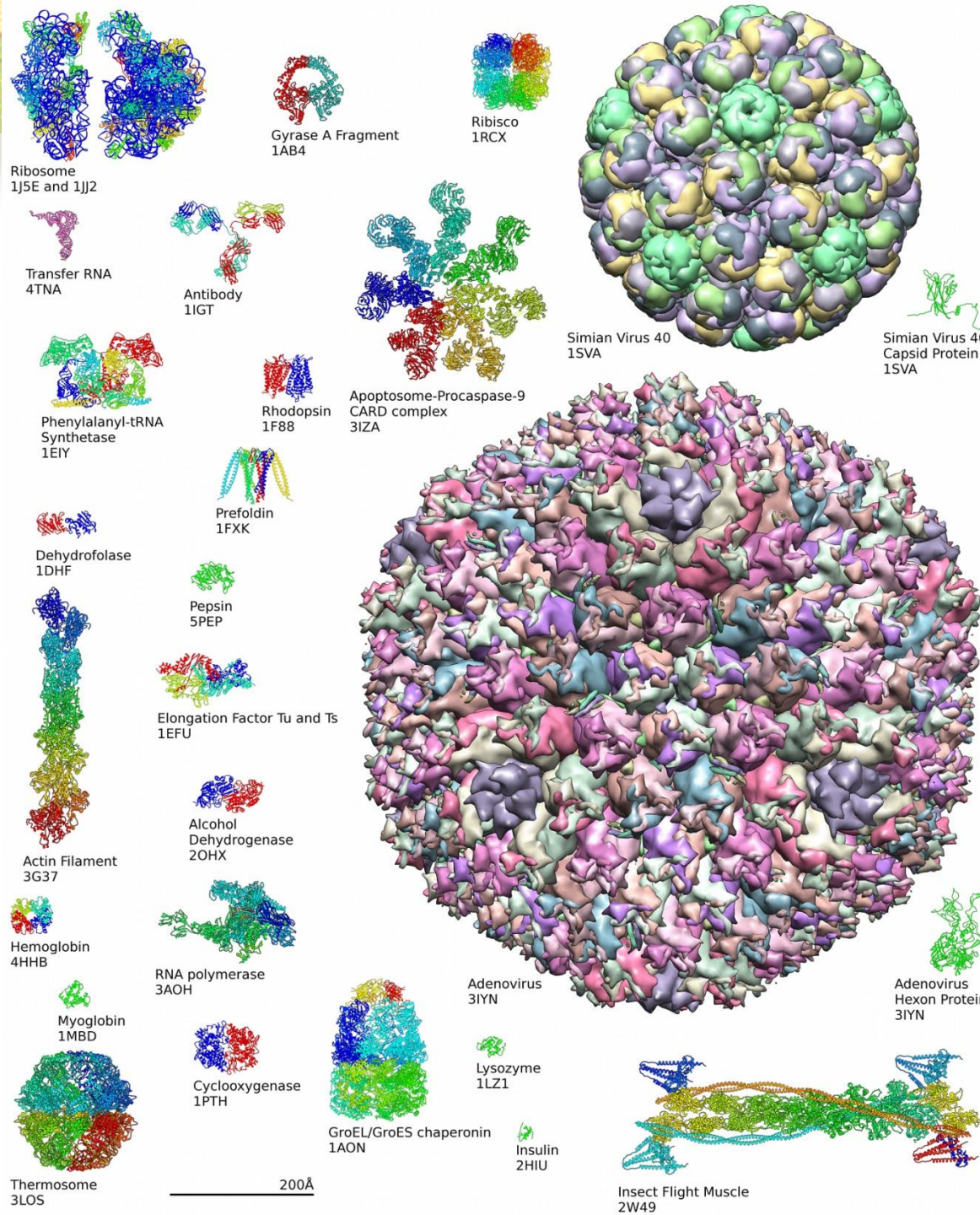




Plan du cours

- Importance des protéines
- Structure des protéines globulaires
 - Structure primaire, secondaire, tertiaire, quaternaire (allostérie)
 - Structure et importance des domaines protéiques
- Structure et rôle des protéines fibrillaires (collagène, élastine)
- Repliement des protéines
- Relation structure-fonction.

Complexité des protéines

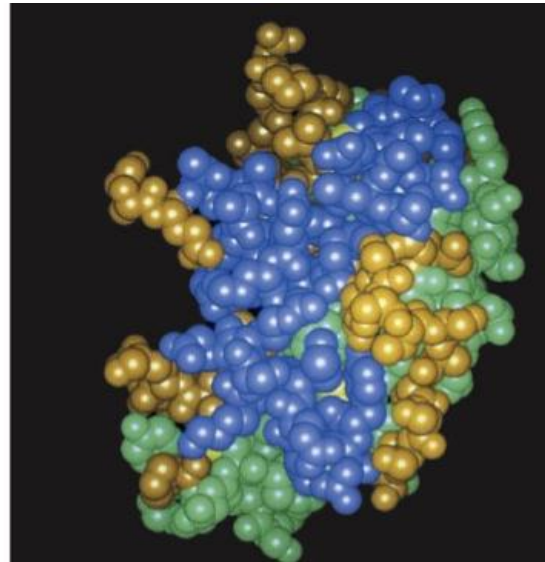
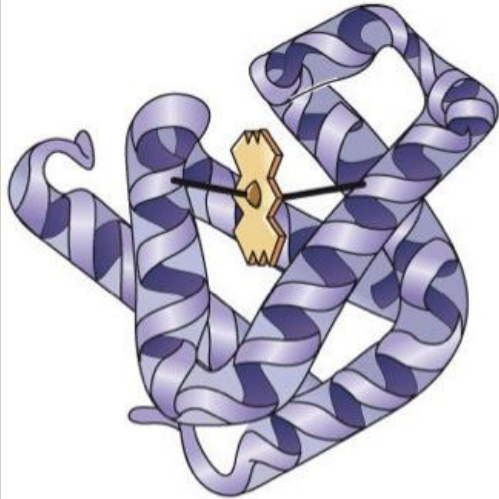




Importance des protéines

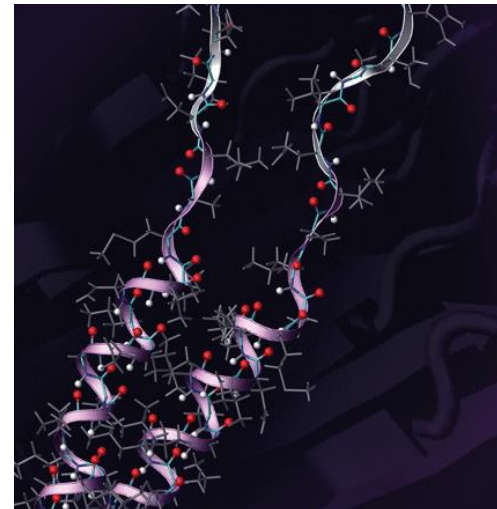
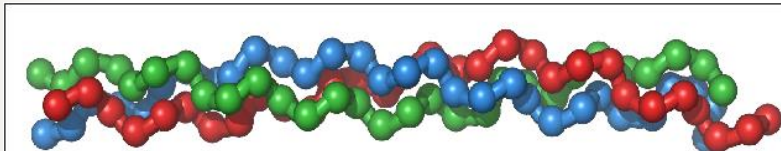
- **Protéines**: principaux effecteurs cellulaires
 - Biopolymères: 20 acides aminés standard → polycondensation non-périodique
- **Structure**: déterminant de la fonction
 - Diversité des chaînes latérales des acides aminés + diversité de leurs interactions → versatilité des protéines
- **Classification** (selon la structure générale)
 - Protéines globulaires: hydrosolubles, forme \approx sphérique
 - Protéines fibrillaires: insolubles dans l'eau, extracellulaires, organisées en filaments allongés (collagène, kératine, élastine, fibroïne)...

Protéines globulaires et fibrillaires



Protéines globulaires

Protéines fibrillaires





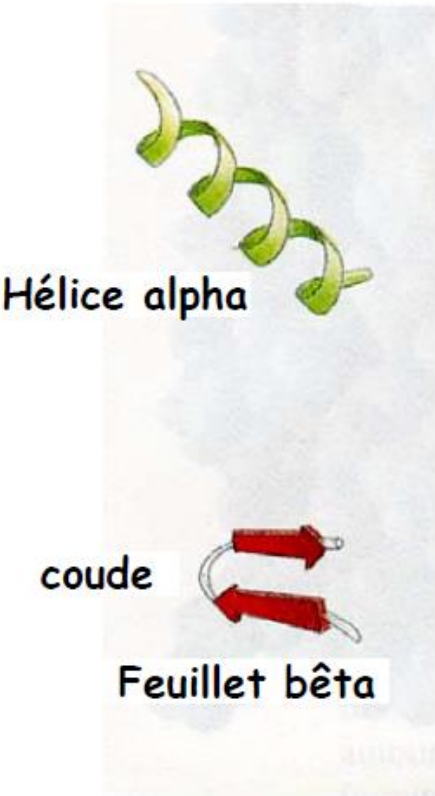
Niveaux hiérarchiques

- **Structure primaire**: séquence d'acides aminés dans la chaîne peptidique
- Structure secondaire**: interactions entre les acides aminés consécutifs/proches → motifs fréquents
- Structure tertiaire**: interactions entre les acides aminés éloignés dans la structure primaire → structure 3D
- Structure quaternaire** (facultative): plusieurs chaînes peptidiques → protéine unique
 - Chaque chaîne: sous-unité (structure primaire, secondaire, tertiaire propre)

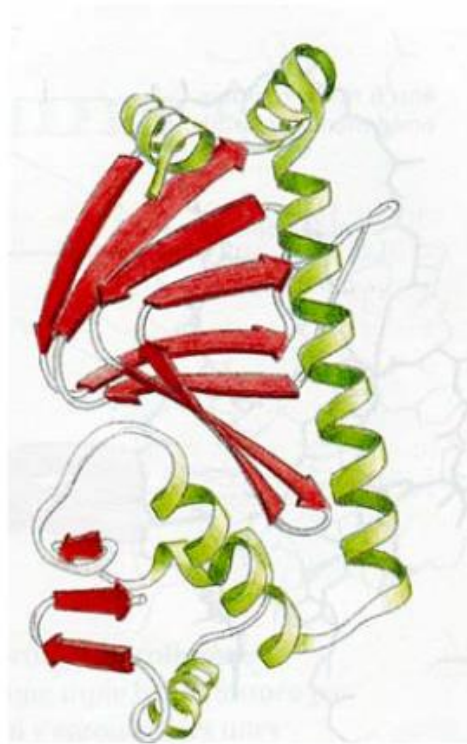
Structure primaire → conformation → fonction

Niveaux hiérarchiques

Structure secondaire



Structure tertiaire



Structure quaternaire ...



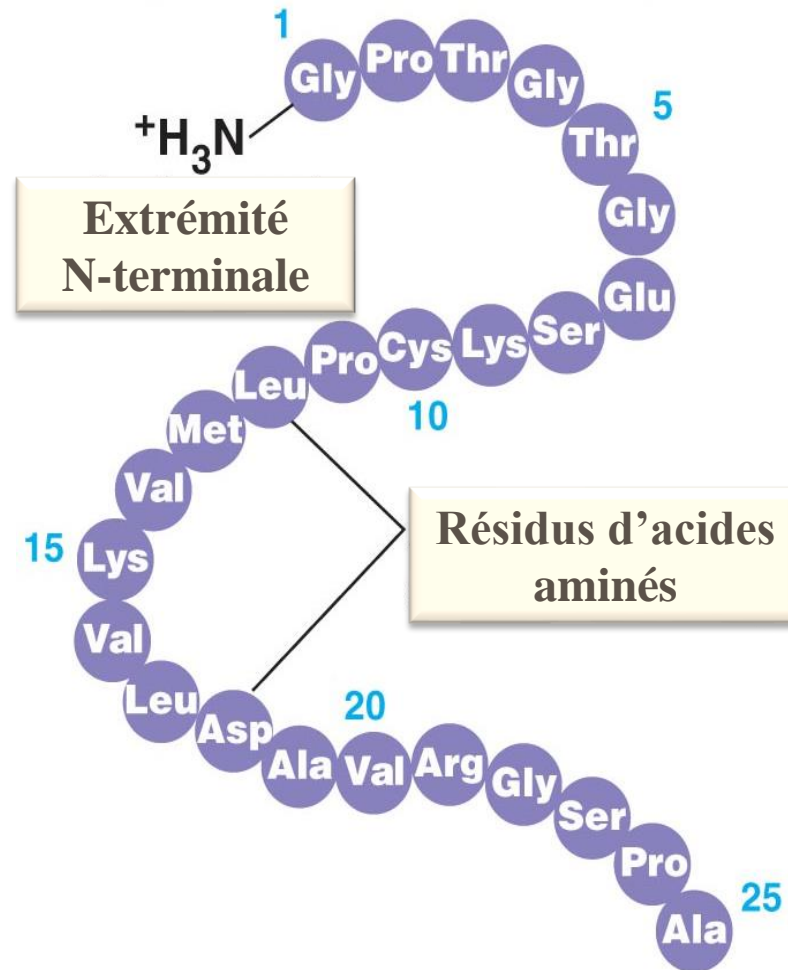
... les motifs structuraux de base :
hélice alpha, feuillet bêta, tours et coudes

... l'organisation interne d'une protéine monomérique (ou d'une sous-unité)

... l'organisation complexe d'une protéine multimérique (au moins dimérique) :

Structure primaire

- **Séquence d'acides aminés**
 - *L*- α -acides aminés, réunis par des liaisons peptidiques
- **Extrémité N-terminale**: 1^{er} acide aminé \rightarrow fonction NH_3^+ libre
- **Extrémité C-terminale**: dernier acide aminé \rightarrow COO^- libre \rightarrow orientation de la chaîne peptidique.





Importance de la structure primaire

- **Déterminant de la structure primaire:** gène correspondant
 - Principe de colinéarité: séquence de nucléotides → séquence d'acides aminés
 - Importance: déchiffrement de la structure primaire → déduction de la conformation → fonction des protéines
- **Séquençage des protéines**
 - Méthodes chimiques: libération et identification successive des acides aminés à partir des extrémités
 - Biologie moléculaire: séquençage des gènes (> 100 000 séquences de protéines connues)
 - Homologie des séquences peptidiques (différentes espèces) → analyse phylogénétique (superfamilles, familles, sous-familles de protéines) → évolution des protéines.



Structure secondaire

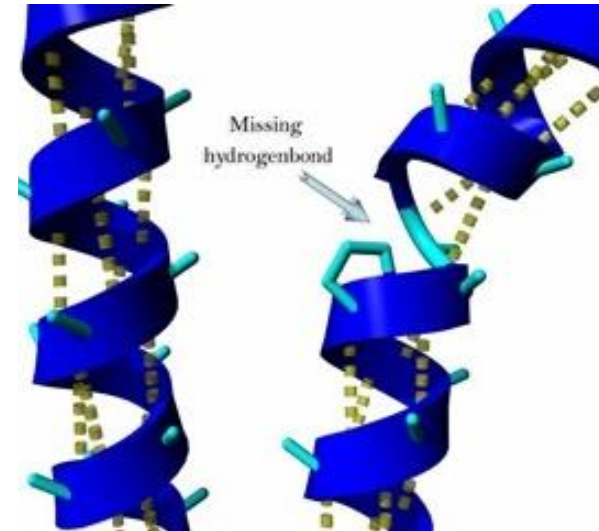
- **Eléments**: motifs répétitifs, engendrés par la rotation de la chaîne peptidique (angles ϕ , ψ) au cours de la synthèse protéique
 - **Classification** (selon les interactions entre les acides aminés)
 - Hélices α
 - Feuilletts β

Structures régulières, répétitives

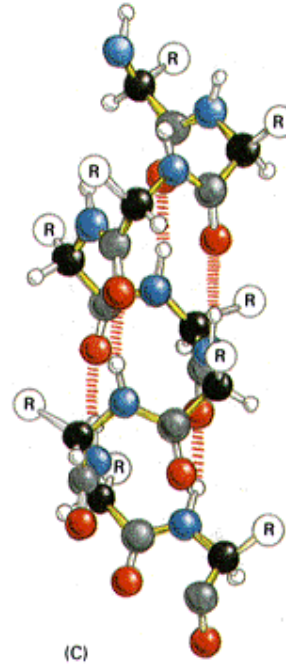
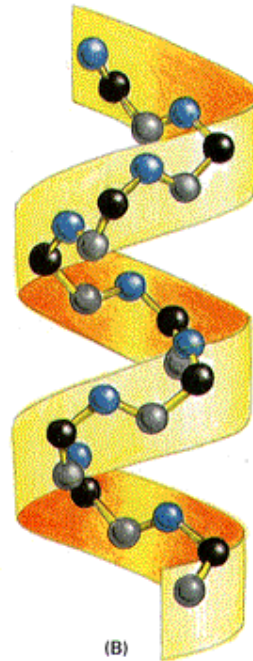
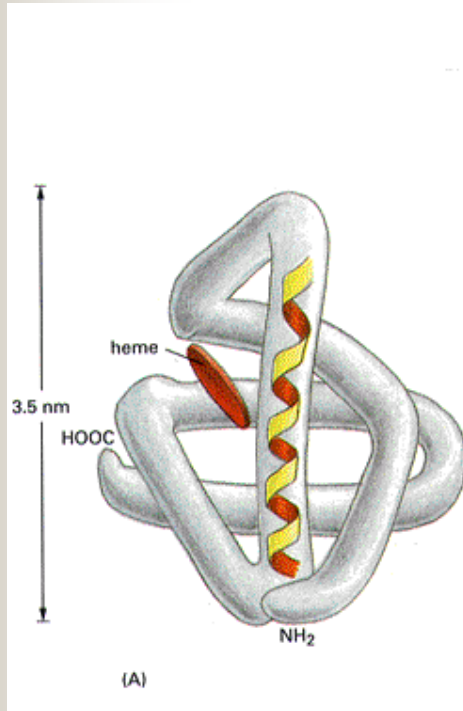
 - Structures non-régulières: coudes et boucles, segments aléatoires (aucune des structures précédentes)
- **Protéines fibrillaires**: autres types d'hélices, enroulées les unes autour des autres \rightarrow superhélices.

Hélice alpha

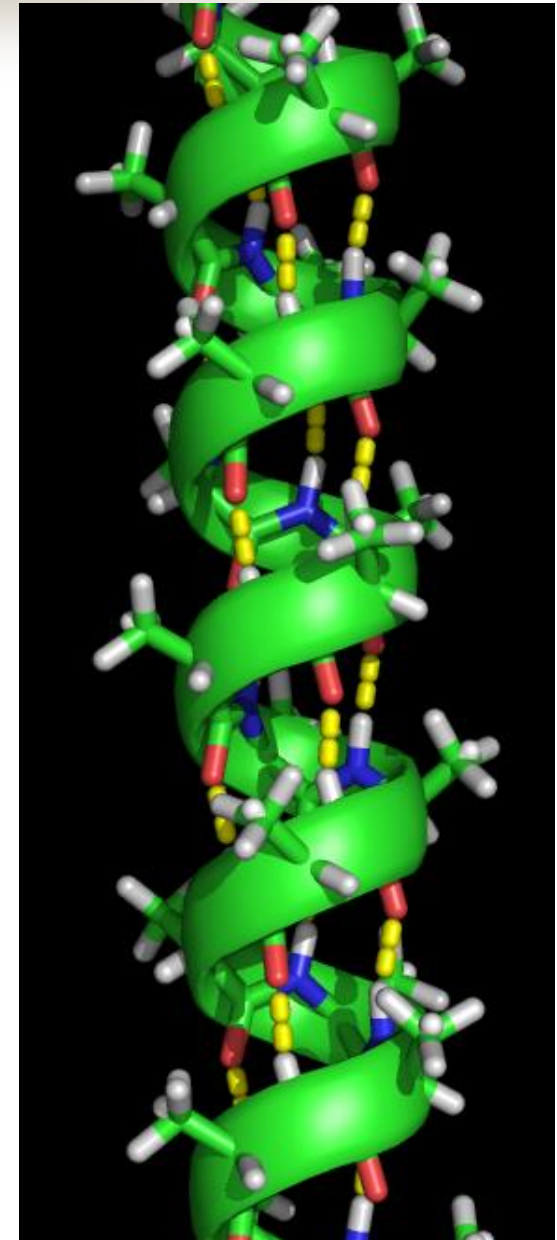
- **Rotation de la chaîne peptidique** (axe imaginaire)
 - Tour complet: 3,6 acides aminés (100° et $1,5 \text{ \AA}$ / acide aminé)
 - Rotation dans le sens horaire
 - Stabilisation: liaisons hydrogènes $(\text{C}=\text{O})_n \leftrightarrow (\text{NH})_{n+4}$
(C=O du résidu 1 et NH du résidu 5, puis entre les résidus 2-6...)
 - Absence de la Pro
 - Chaînes latérales (volumineuses) \rightarrow extérieur
- **Protéines riches en hélices α**
 - Myoglobine, hémoglobine (75%).



Hélice alpha

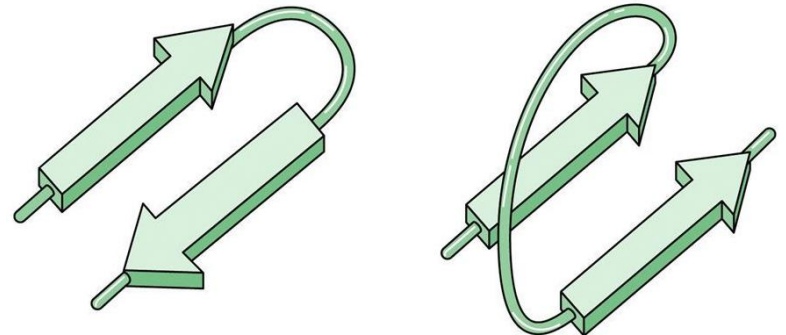


Vue de dessus

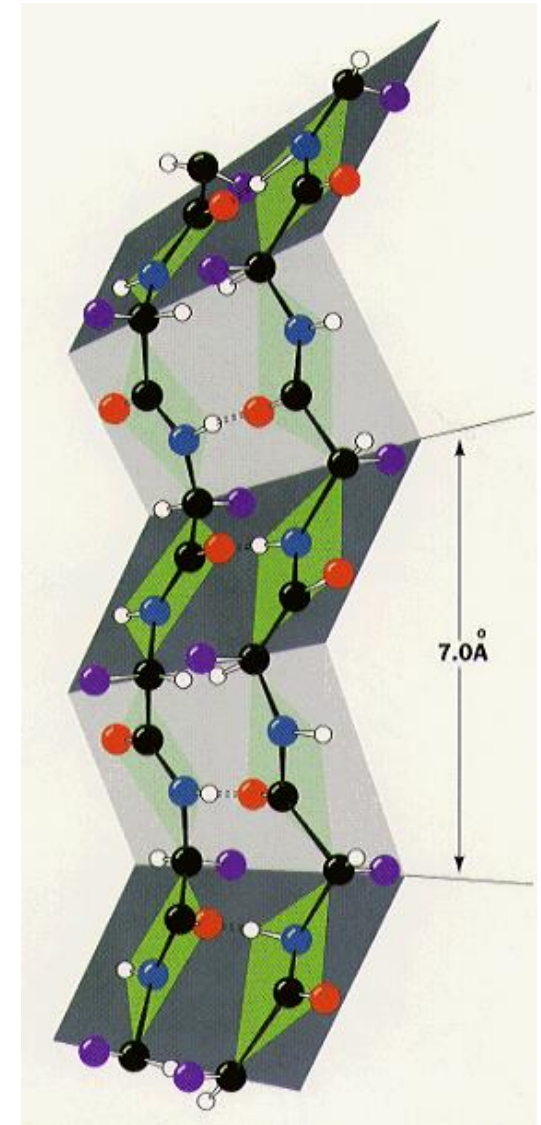
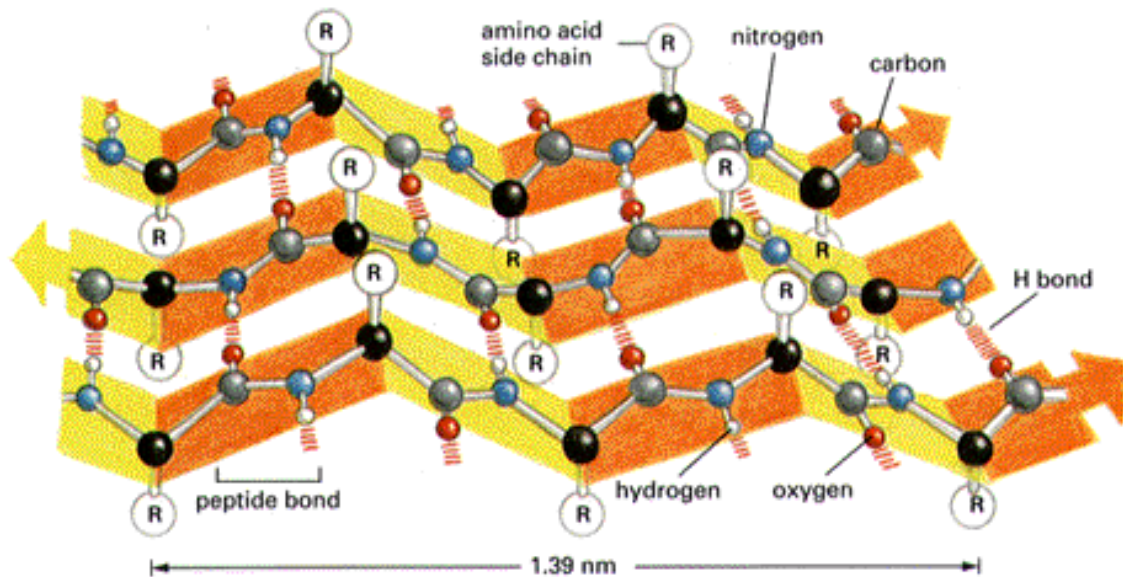
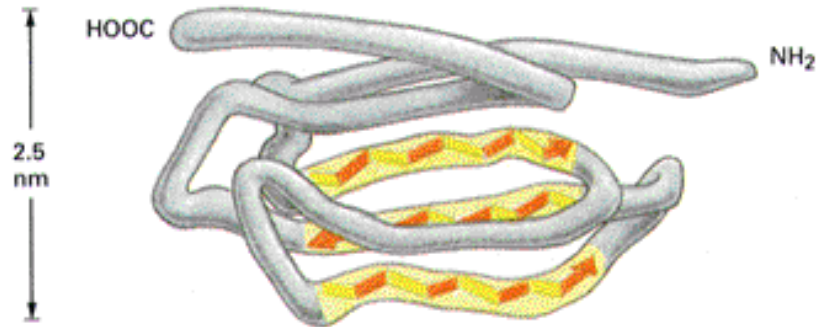


Feuillet bêta

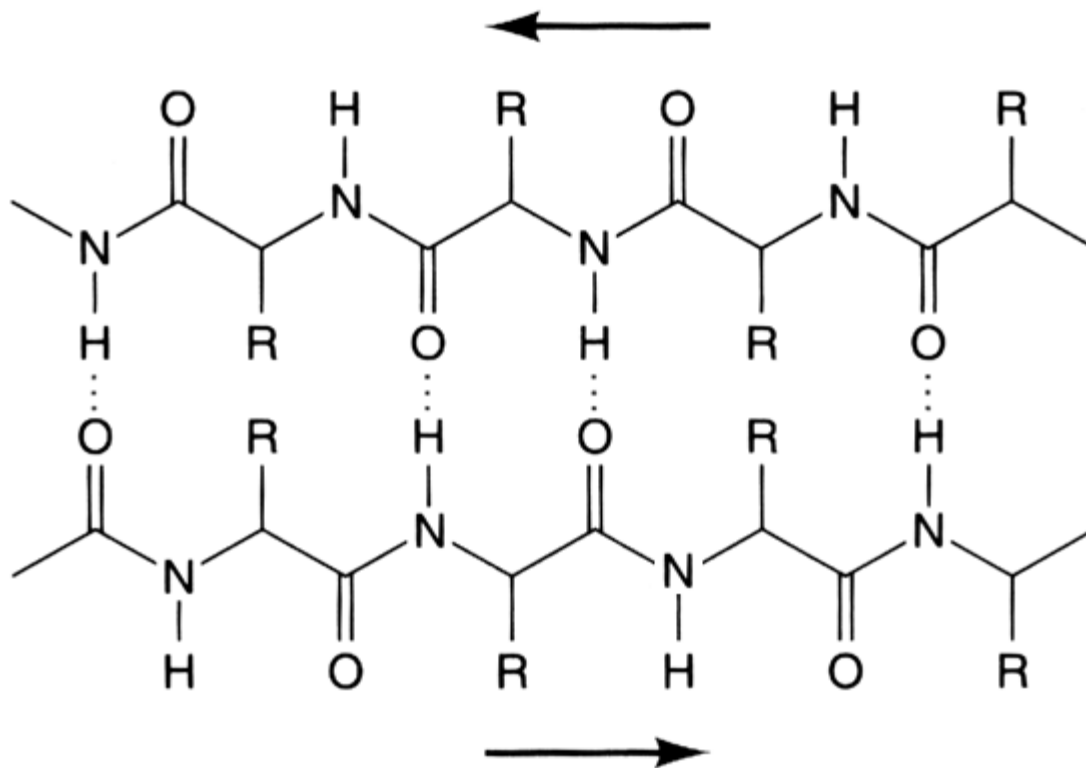
- **Chaîne peptidique allongée**: feuillets plissés (structures β)
- **Stabilisation**: jonction de plusieurs segments (2 \rightarrow 10) de la chaîne peptidique par des liaisons hydrogènes ($C=O \leftrightarrow NH$)
- **Classification**
 - Orientation de la chaîne: même direction \rightarrow feuillet parallèle; directions opposées \rightarrow feuillet antiparallèle
 - Liaisons hydrogènes plus fortes entre les segments antiparallèles \rightarrow prédominance
- **Connexion entre les segments**
 - Coudes (tours) et boucles.



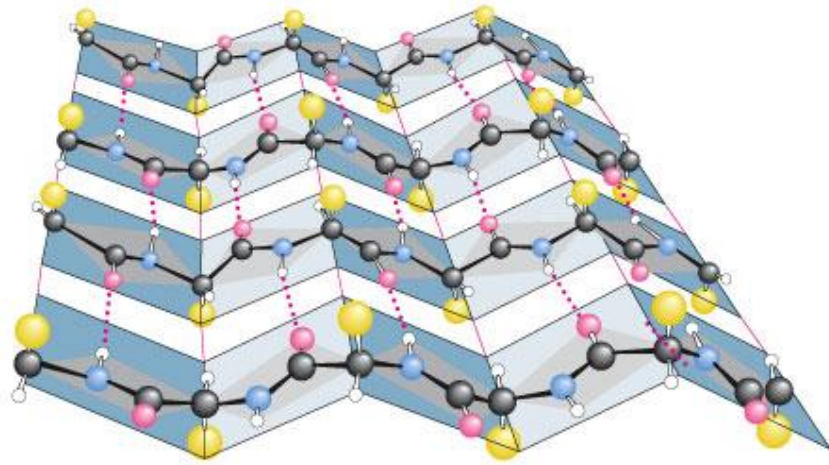
Feuillet β



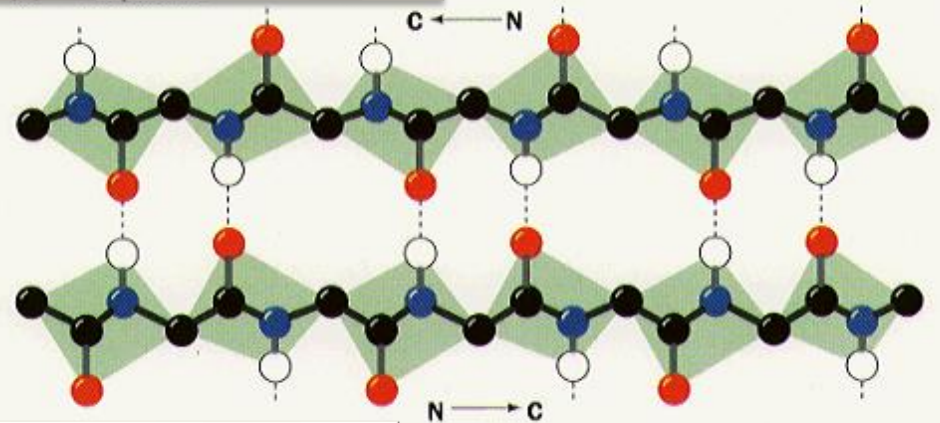
Liaisons hydrogènes entre les segments



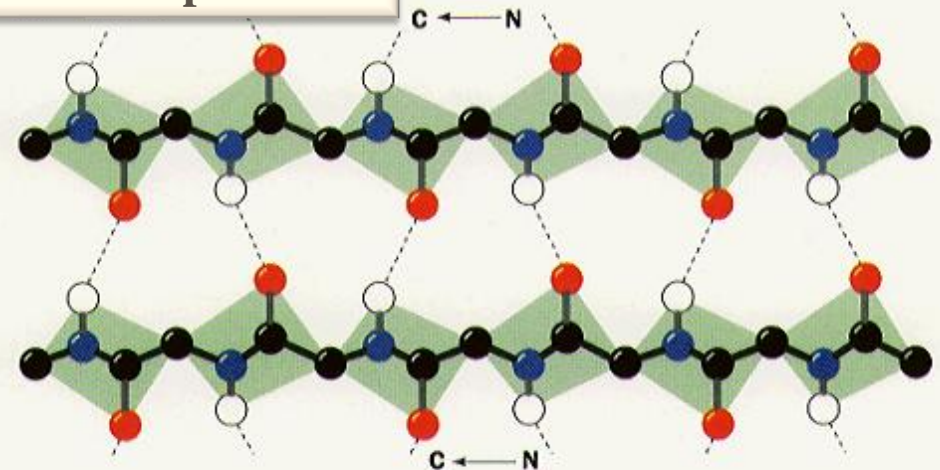
Feuillet β antiparallèle et parallèle



Feuillet antiparallèle

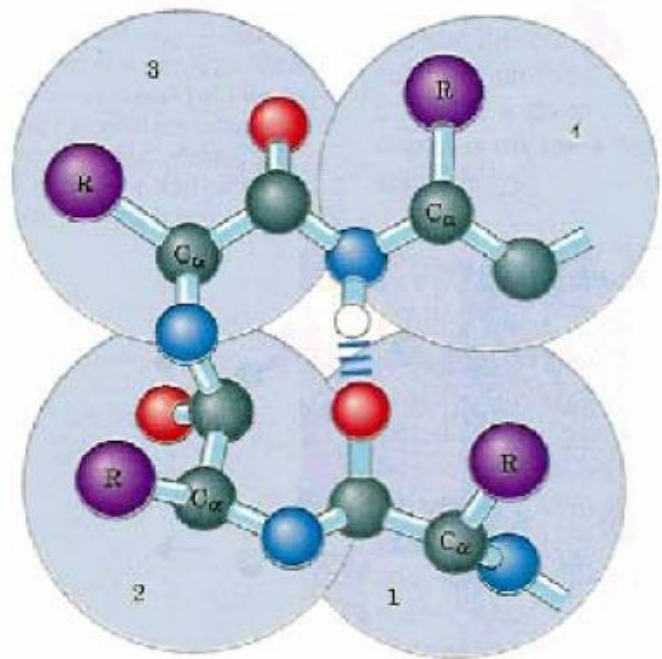


Feuillet parallèle



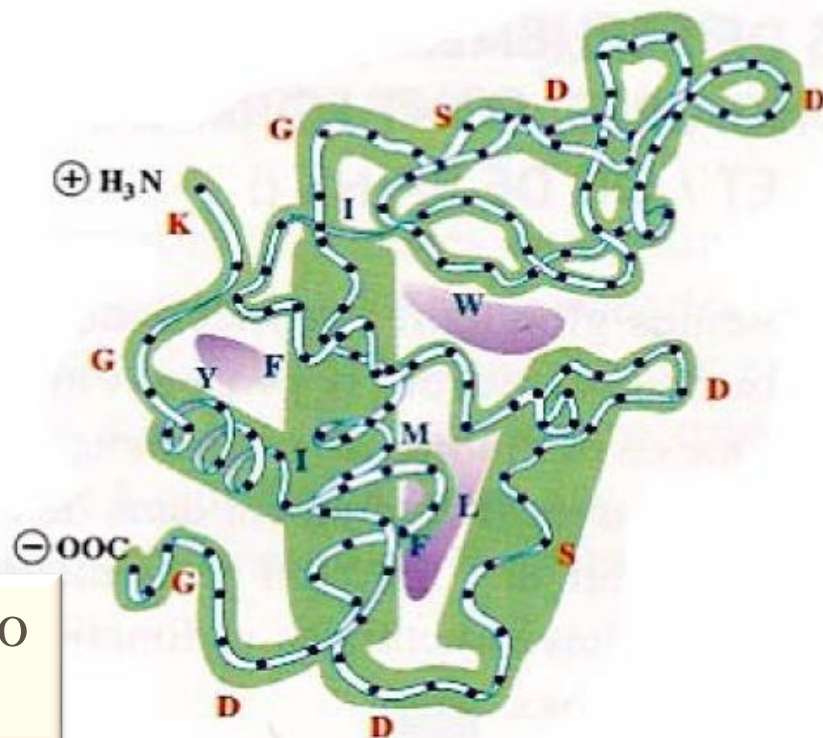
Les boucles et les coudes sont des structures **non régulières, non répétitives** permettant des **connections** entre les structures secondaires.

Les coudes ou tours ne possèdent que quelques résidus
Une boucle peut atteindre une vingtaine de résidus.



Exemple de coude β (type I)

Contrairement aux structures secondaires régulières, les boucles ont tendance à se situer vers l'extérieur des protéines et à engager des liaisons hydrogènes avec l'eau environnante



Coude serré: 4 résidus, souvent Gly, Pro
→ changement de direction

Associations de structures secondaires

- **Motifs fréquents:** β - α - β , α - α , β - β (feuilletés superposés), tonneau- β , feuilletés- β tordus...
- **Associations de structures secondaires:** fondement de la structure tertiaire, des domaines protéiques.



(a) β - α - β Loop



α - α Corner



(b) Typical connections in an all- β motif



Crossover connection (not observed)



(c) Right-handed connection between β strands



Left-handed connection between β strands (very rare)



(d) β Barrel



Twisted β sheet

Domaines protéiques

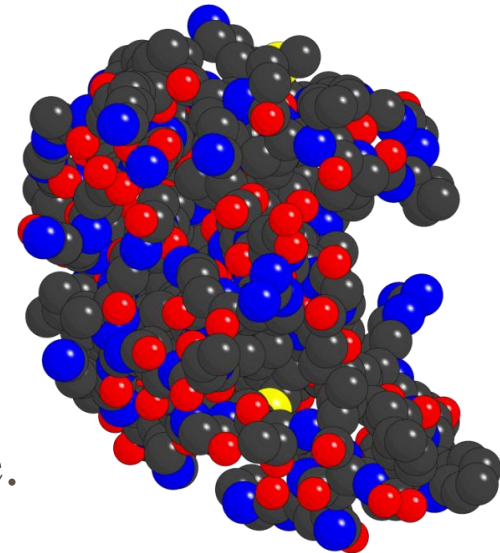
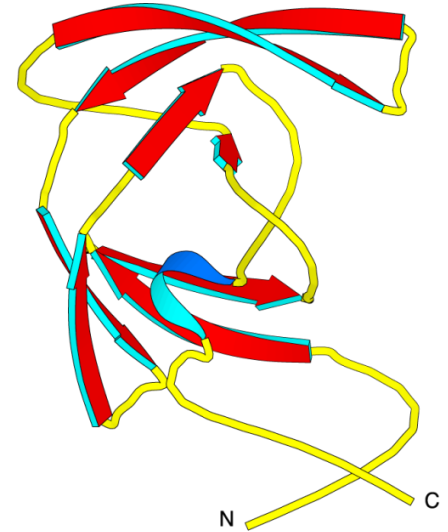
■ Définition

- Unités structurales et fonctionnelles des protéines
- Structures conservées pendant l'évolution → fonction spécifique

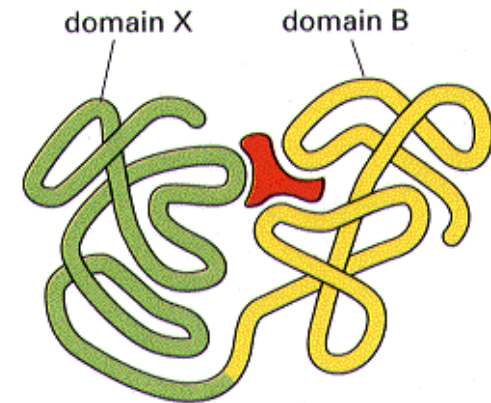
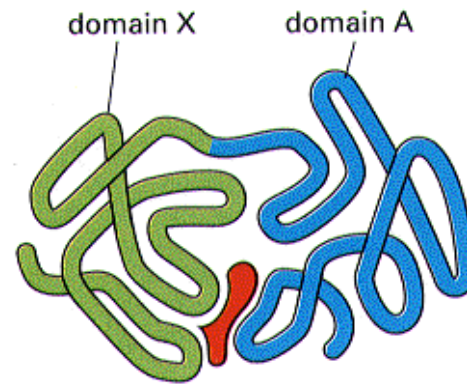
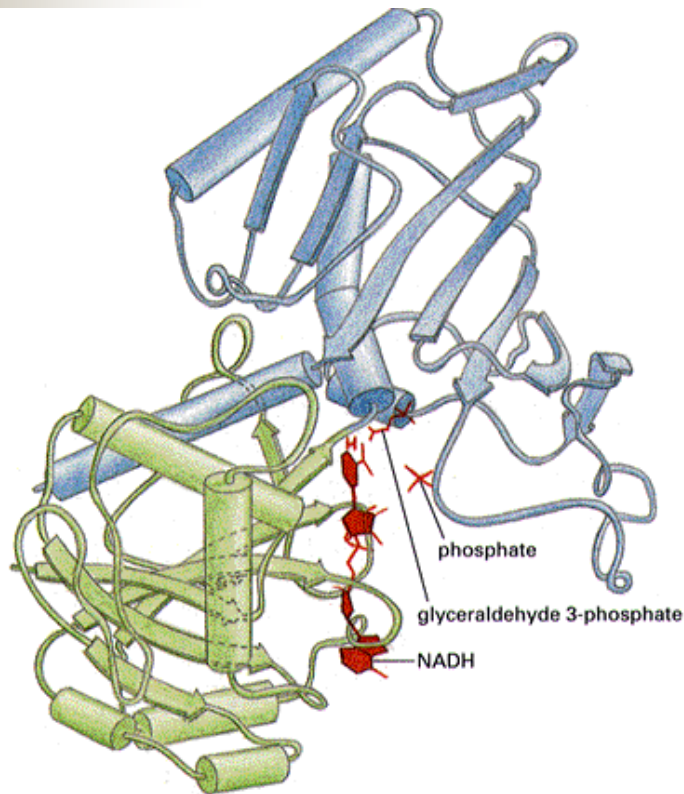
■ Structure et fonction

- Régions compactes (100-400 acides aminés): plusieurs associations de structures secondaires
- Fonction: reconnaissance d'un ligand, catalyse enzymatique, interaction avec protéines / acides nucléiques...

■ Déterminants des domaines: les exons du gène.



Importance des domaines

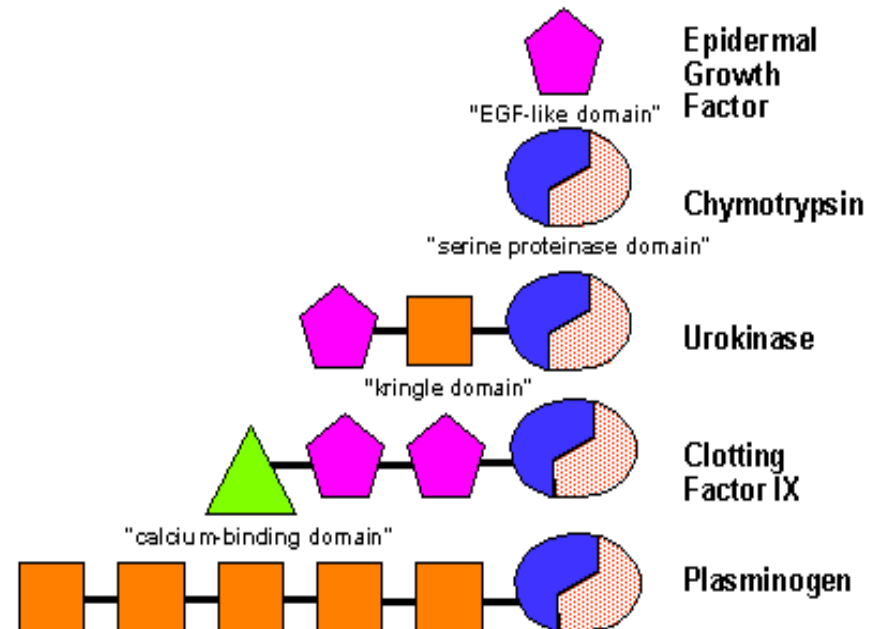
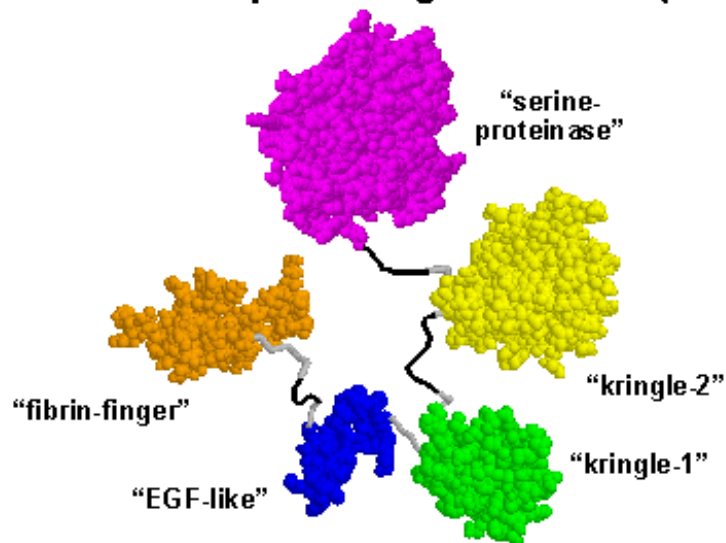


Interface entre les domaines: localisation des sites actifs des protéines

Importance des domaines

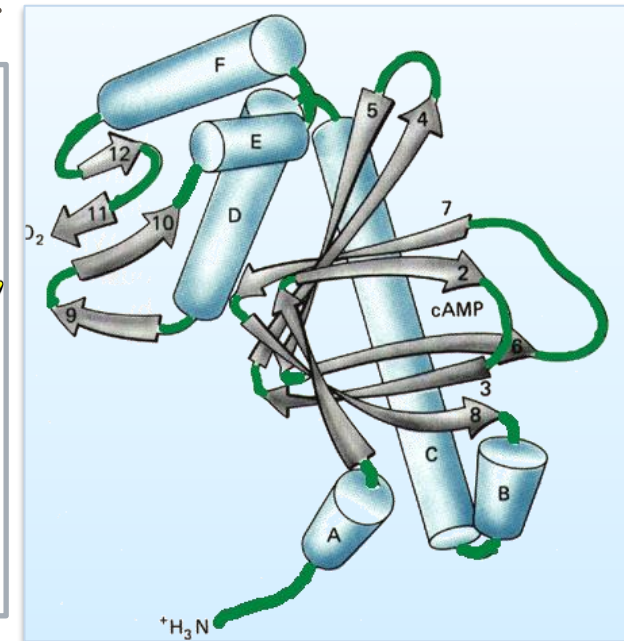
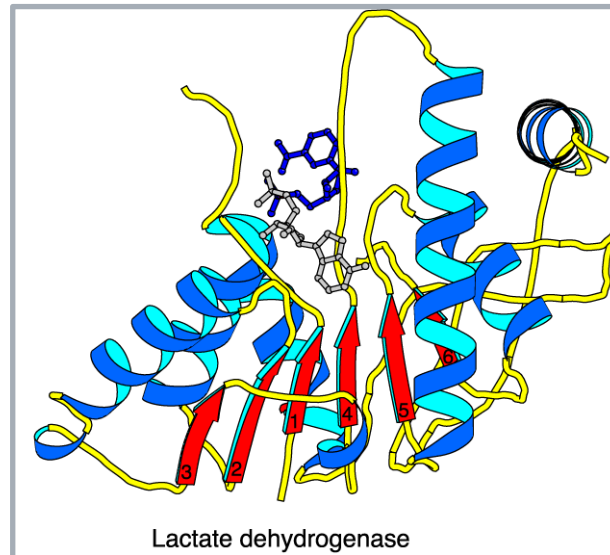
- **Association des domaines préexistants** → évolution des protéines (nouvelles fonctions, perte / modification d'une fonction, meilleure régulation de l'activité)...

human tissue plasminogen activator (t-PA)

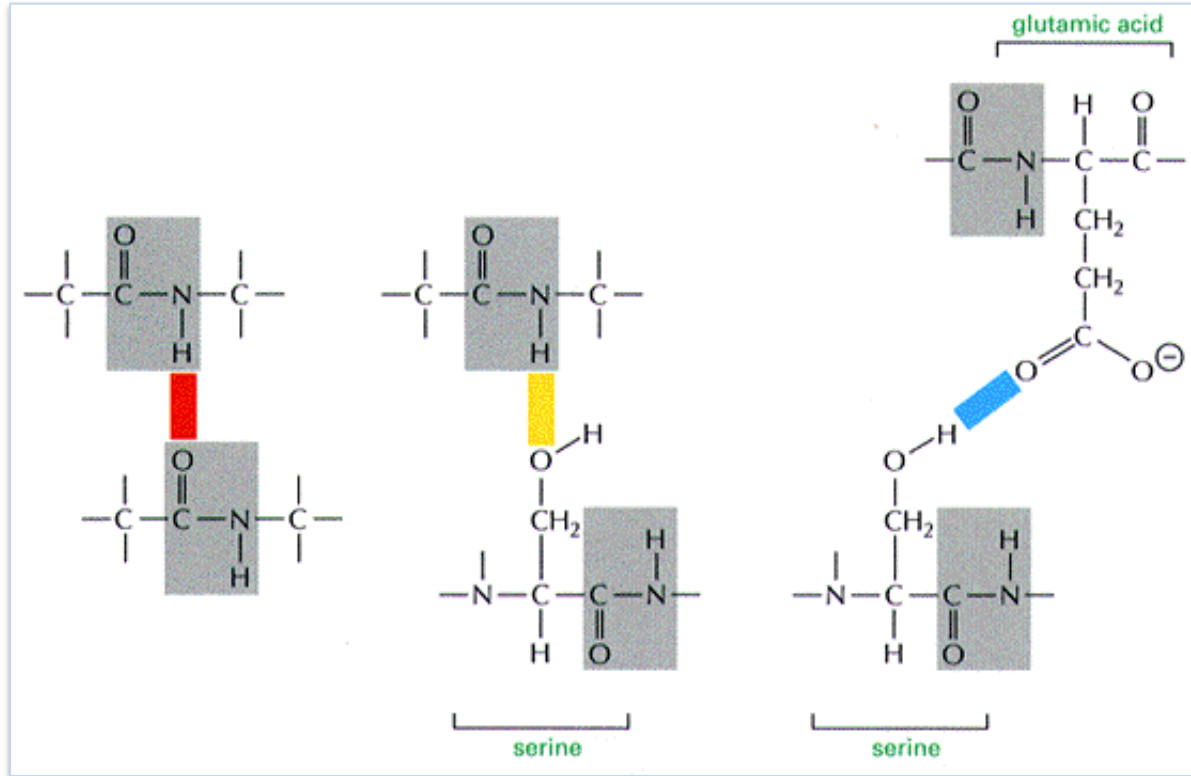


Structure tertiaire

- **Déterminant direct de la fonction protéique:** déstabilisation (dénaturation) → perte de la fonction
 - Structure 3D de la protéine (association de plusieurs domaines)
- **Stabilisation**
 - Liaisons faibles (acides aminés éloignés dans la structure primaire)
 - Liaisons covalentes (fortes): ponts disulfures.



Importance des liaisons hydrogènes



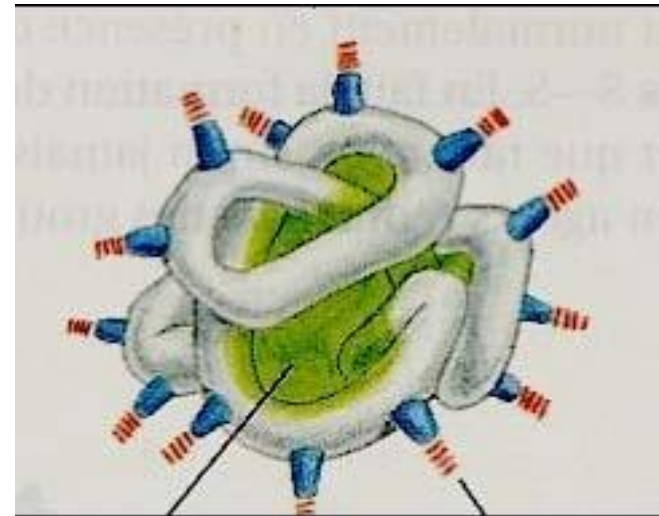
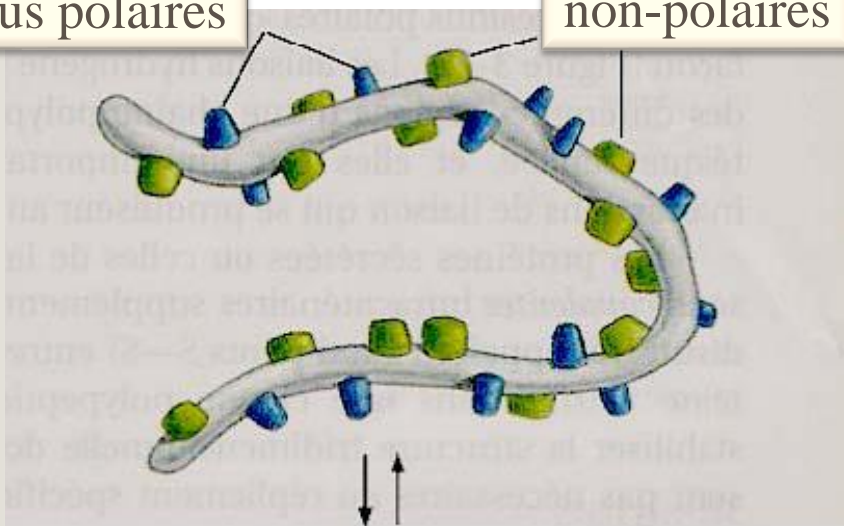
- **Participants:** fonctions C=O \leftrightarrow NH des liaisons peptidiques, l'une de ces fonctions et la chaîne latérale d'un autre acide aminé, les chaînes latérales des acides aminés.

Importance des attractions hydrophobes

- Attractions entre les chaînes latérales aliphatiques/aromatiques
→ rôle essentiel dans le repliement protéique.

Résidus polaires

Résidus non-polaires



Cœur hydrophobe

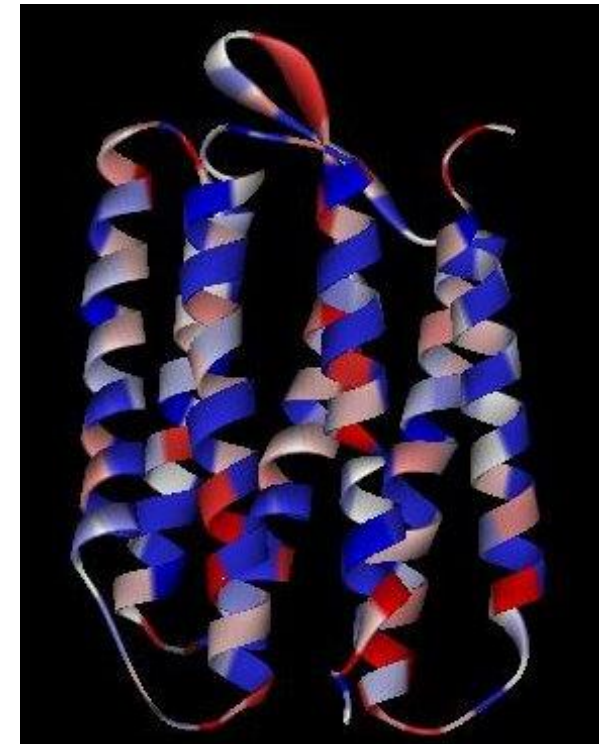
Extérieur hydrophile

Structure primaire

Structure tertiaire

Polarité des chaînes latérales

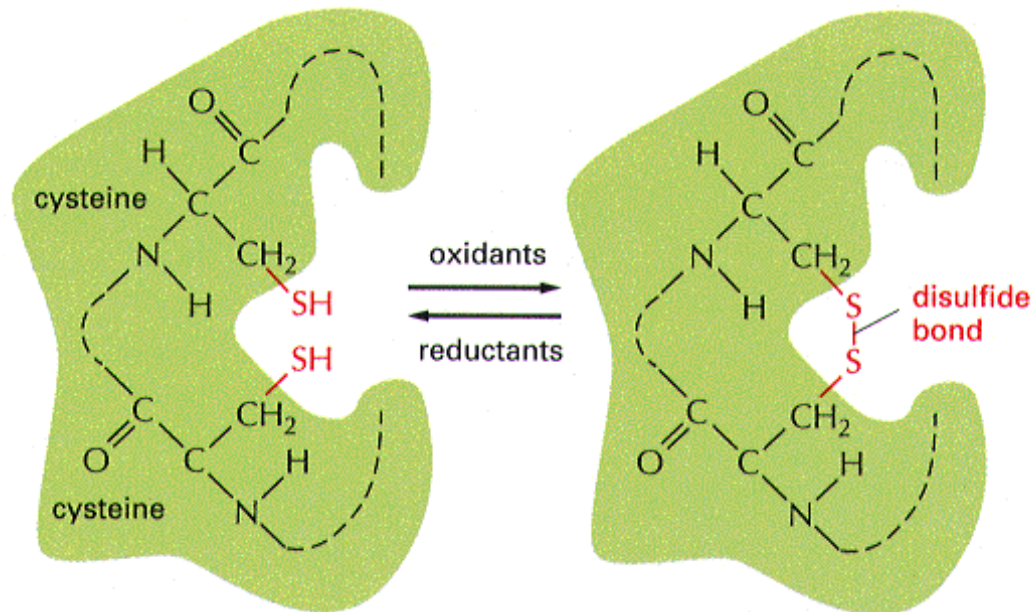
- **Repliement d'une protéine hydrosoluble** (milieu aqueux): résidus polaires → contact du milieu environnant; résidus non-polaires → cœur de la protéine
- **Repliement d'une protéine membranaire** (milieu lipidique): résidus non-polaires → contact des lipides environnants; résidus polaires → cœur de la protéine.



Bactériorhodopsine
(protéine membranaire)

Importance des ponts disulfures

- **Liaisons covalentes** (stables): groupes SH des Cys
- **Action des agents oxydants/réducteurs**: oxydation des Cys / réduction des ponts S-S → dénaturation des protéines
- **Glutathion**: régénération de l'état réduit des groupes SH, lorsqu'ils subissent l'attaque des agents oxydants.

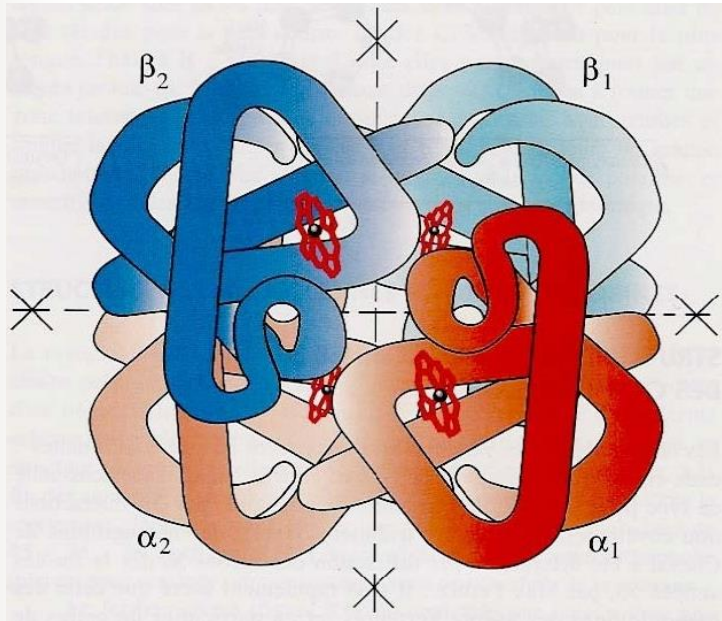




Structure quaternaire

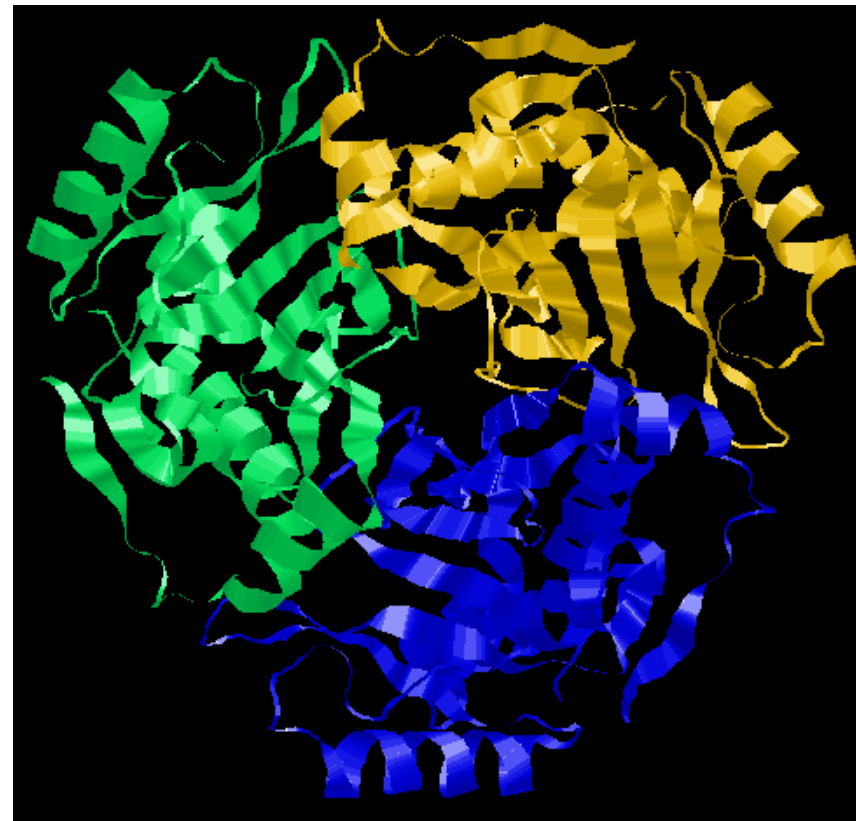
- **Plusieurs chaînes peptidiques (sous-unités):** assemblage → protéine unique
- **Structure quaternaire:** interactions entre les sous-unités → conformation de la protéine
- **Particularités des sous-unités**
 - Structure propre (primaire, secondaire, tertiaire)
 - Identiques / différentes (apparentées), nombre variable (dimères, trimères, tétramères, oligomères, multimères...)
 - Exemples: hémoglobine (tétramère), tubuline (multimère)
- **Stabilisation:** liaisons faibles (hydrogènes, attractions électrostatiques, hydrophobes) → acides aminés des sous-unités différentes
- **Dénaturation:** destruction des liaisons faibles → inactivation de la protéine.

Structure quaternaire

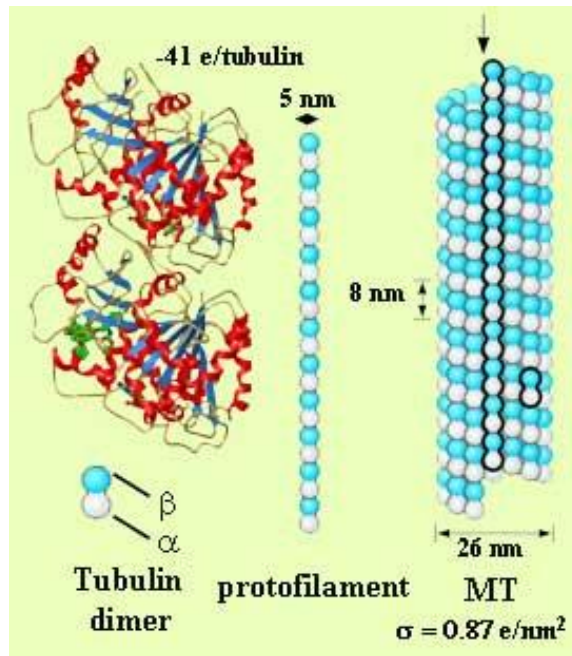
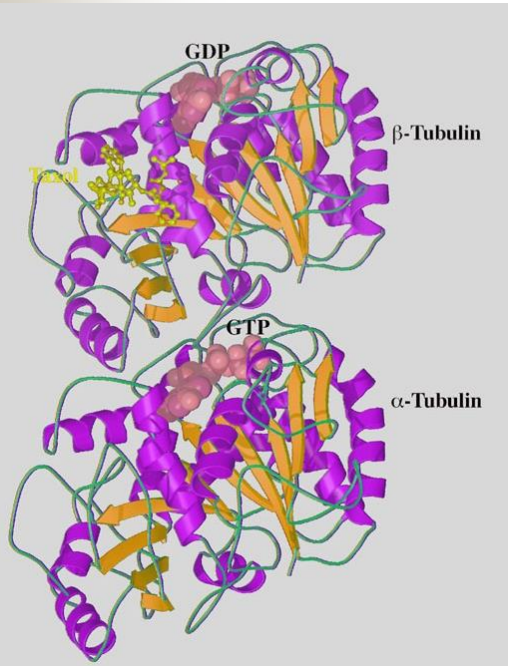


Hémoglobine: 4 sous-unités,
identiques deux à deux

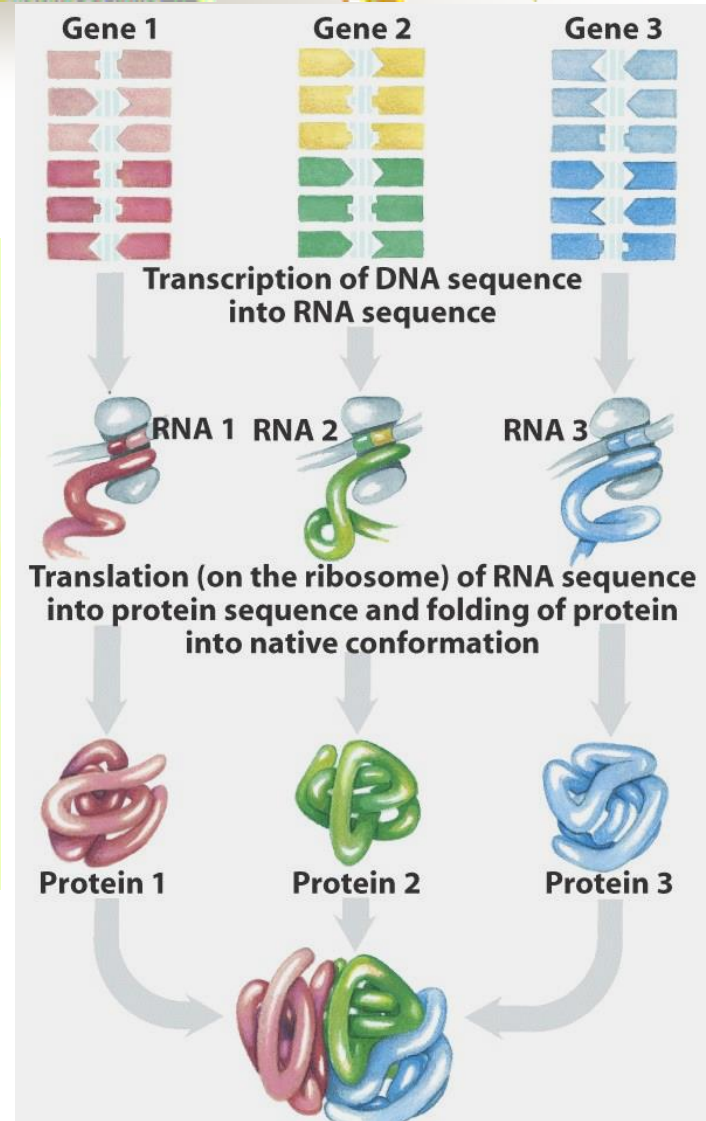
Protéine trimère



Structure quaternaire



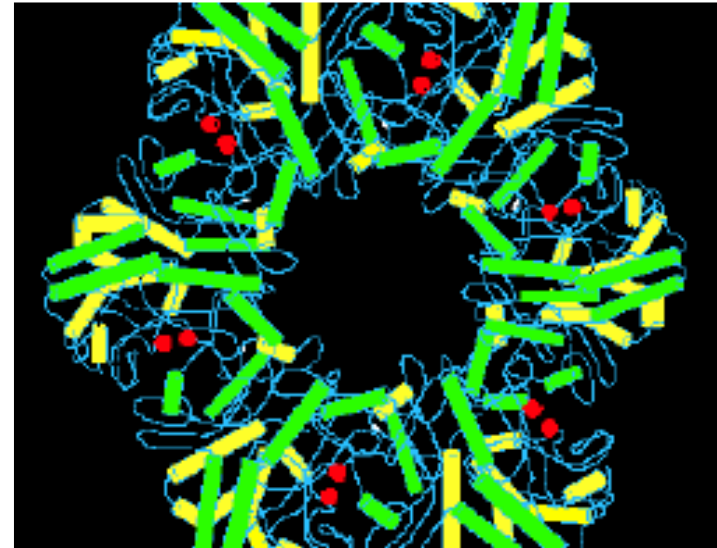
Tubuline: 2 types de sous-unités (α et β) \rightarrow multimère



Synthèse d'une protéine trimère

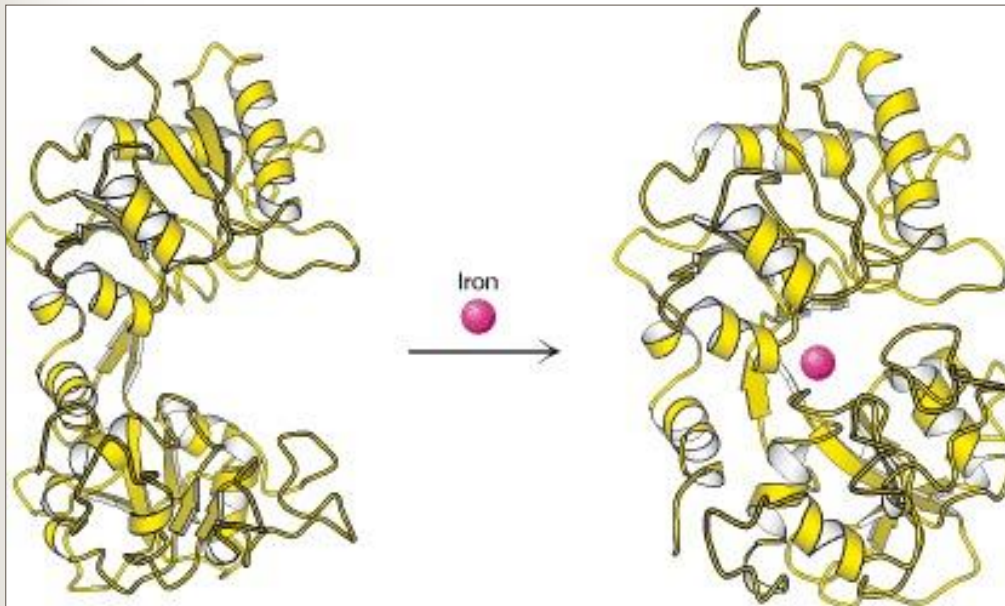
Importance de la structure quaternaire

- **Oligomères**: protéines ayant plusieurs sous-unités (identiques/apparentées)
→ association répétitive, symétrique
 - Chaque sous-unité: ≥ 2 sites de liaison des ligands
 - Interaction une sous-unité \leftrightarrow ligand \rightarrow changement conformationnel \rightarrow même changement des autres sous-unités (symétrie) \rightarrow transition conformationnelle de la protéine entière
- **Protéines allostériques**: plusieurs conformations, déterminées par l'interaction avec des ligands.

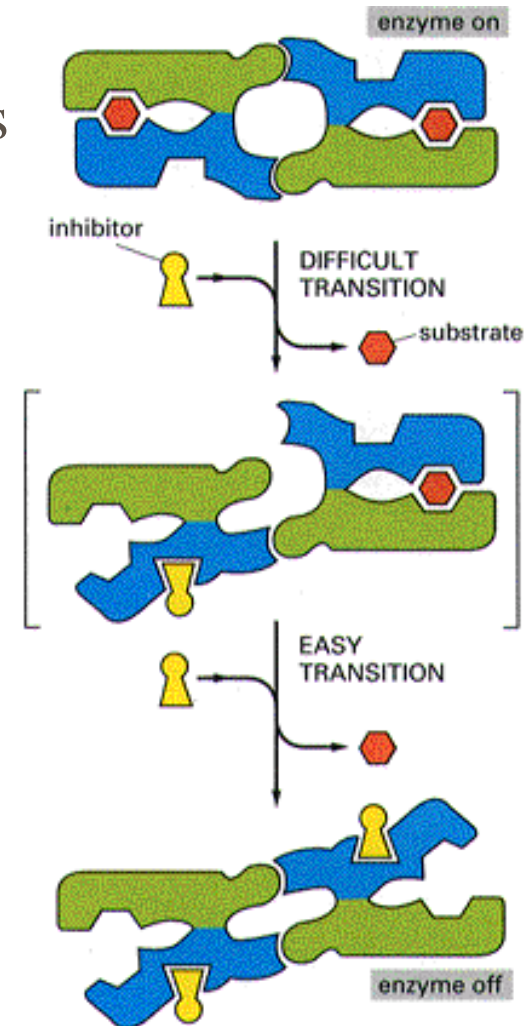


Importance de l'allostérie

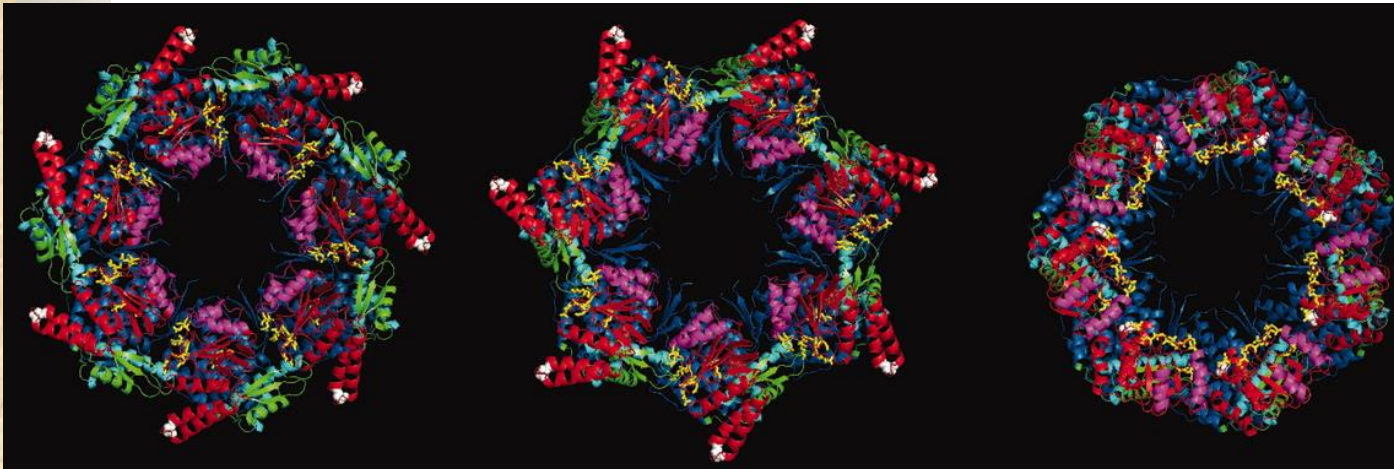
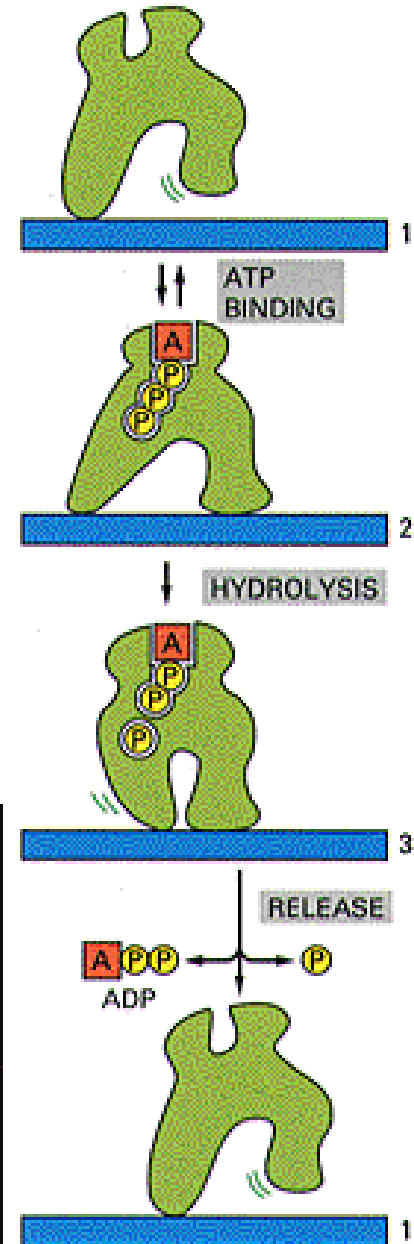
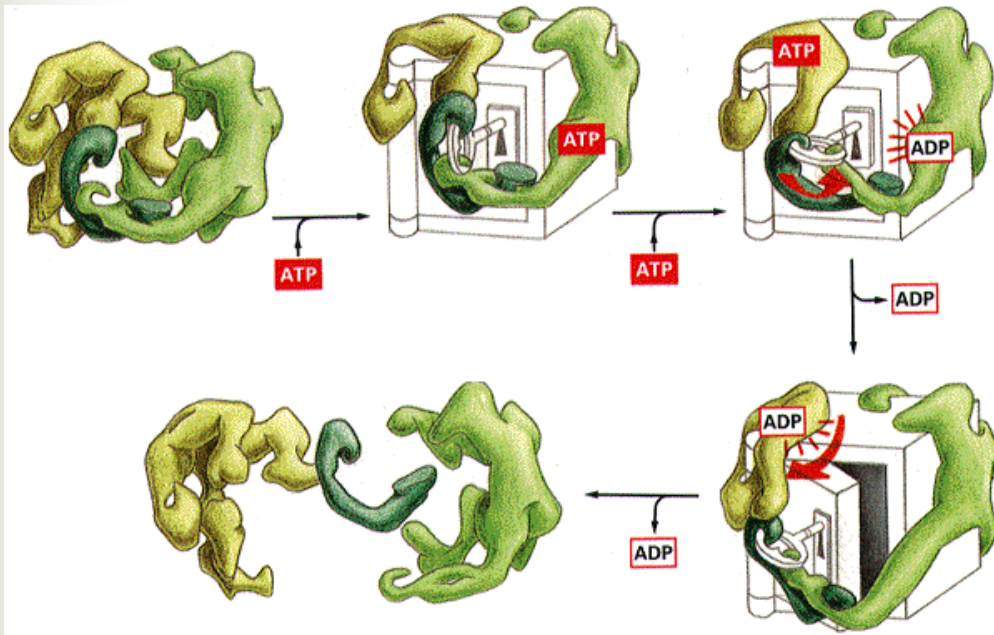
- **Allostérie:** nombreux phénomènes biologiques (régulation de l'activité enzymatique, déplacement, transport, signalisation...)



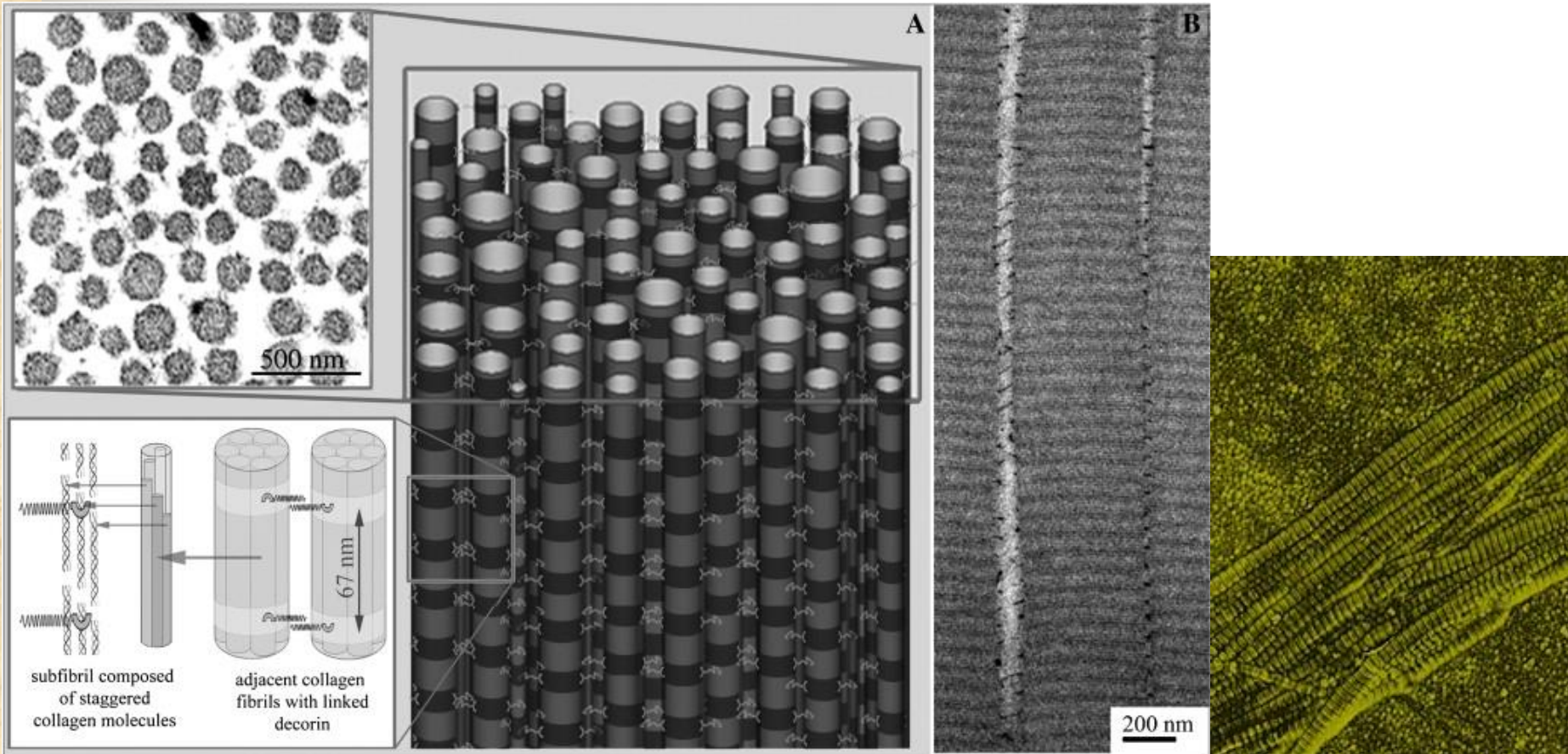
Allostérie: transition conformationnelle induite par la liaison d'un ligand



Transitions conformationnelles



Protéines fibrillaires



Protéines structurelles insolubles dans l'eau → élasticité, résistance



Collagène

- **Distribution:** la plus abondante protéine chez les mammifères (os, dentine, peau, cartilages, tendons, parois vasculaires, cornée, corps vitré...)
- **Protéine extracellulaire:** 3 chaînes peptidiques (≈ 1000 acides aminés)
 - Chaque chaîne \rightarrow hélice; 3 hélices enroulées \rightarrow triple hélice \rightarrow résistance, élasticité
- **Structure primaire:** $(\text{Gly-X-Y})_n$, $n \approx 333$
 - **Acides aminés abondants:** Gly (33%), Pro (hélice de la poly-proline), Lys
 - **Acides aminés non-standard:** 4-OH-Pro, 5-OH-Lys (vitamine C); carence en vitamine C (scorbut) \rightarrow anomalies du collagène \rightarrow atteinte multi-systémique.

Triple hélice

■ Particularités de la triple hélice

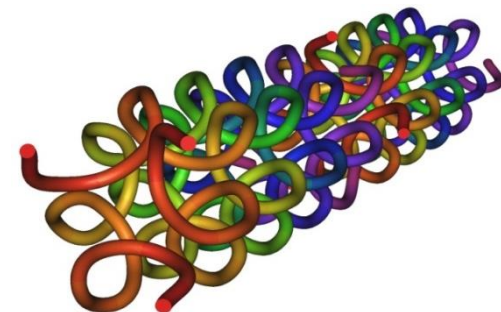
- Hélices individuelles: sens antihoraire; triple hélice: sens horaire, 10 résidus/tour
- Chaînes latérales: extérieur → interactions entre elles
- Glycosylation des acides aminés hydroxylés (OH-Pro, OH-Lys)

■ Stabilisation de la triple hélice

- Liaisons hydrogènes entre les 3 hélices (C=O ↔ NH, chaînes latérales)
- Liaisons covalentes (ponts S-S, liaisons entre les dérivés de la Lys)
- Répulsion stérique des chaînes latérales volumineuses (Lys, Pro, HO-Lys, HO-Pro)
- Présence de la glycine (intersection des 3 hélices).

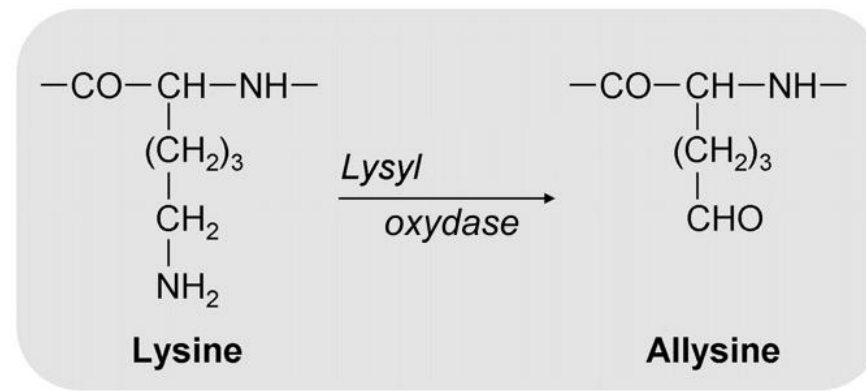


G - glycine

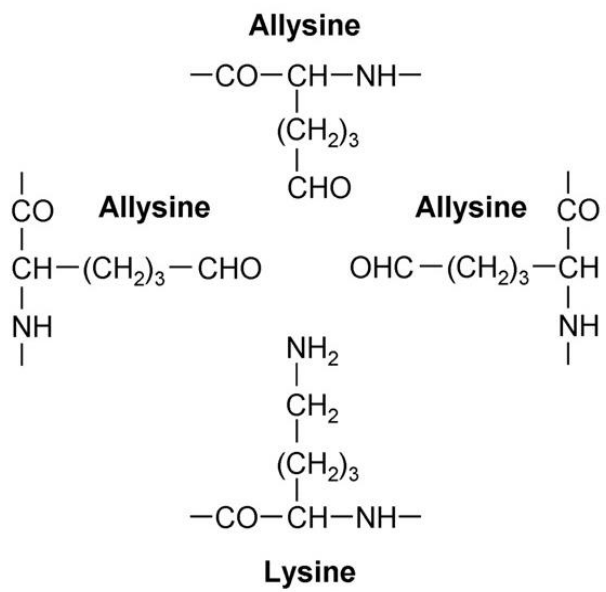


Réactions de condensation

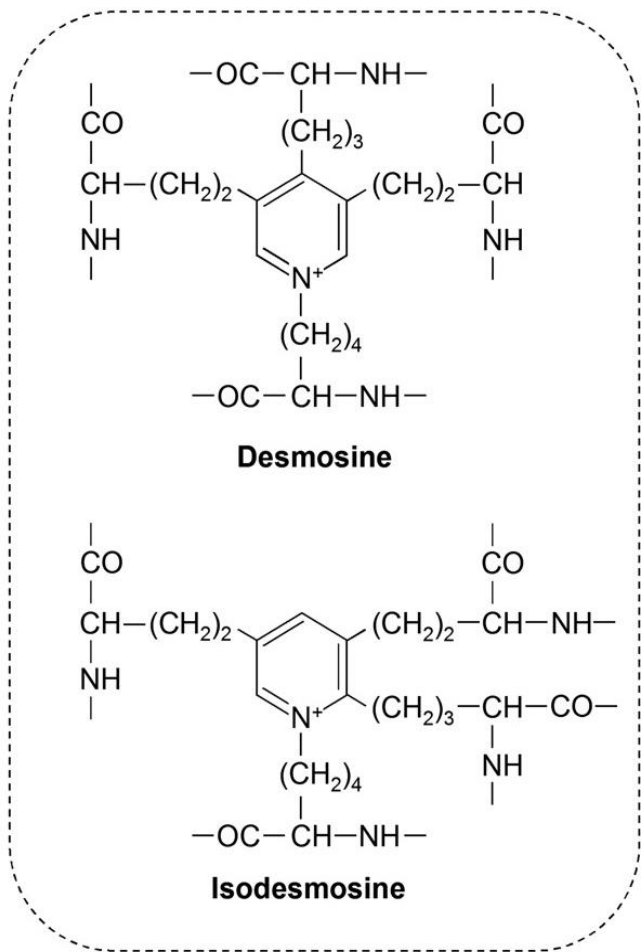
- **Désamination oxydative** (lysyl-oxydase): lysine → allysine
- **Réactions de condensation**: résidus des chaînes peptidiques différentes (triple hélice + monomères de tropocollagène)
 - Allysine + allysine → condensation aldol
 - Lysine + allysine → lysinonorleucine
 - 2 allysines + histidine → condensation histidine-aldol
 - 3 allysines + lysine → desmosine, isodesmosine
- **Liaisons covalentes**: résistance mécanique (triple hélice, fibrilles).



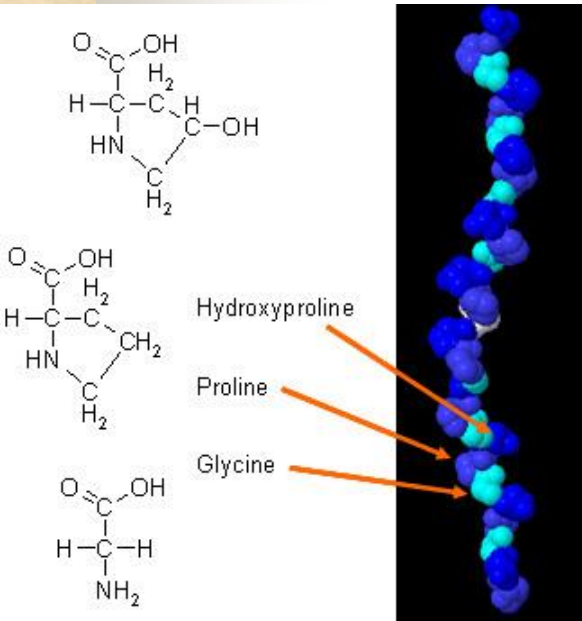
Structure de la desmosine



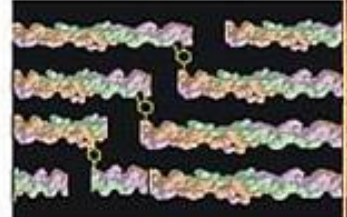
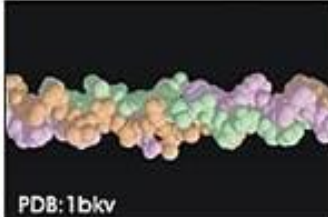
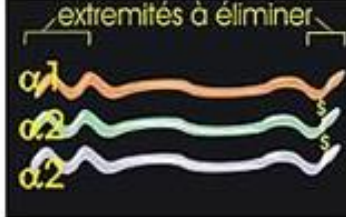
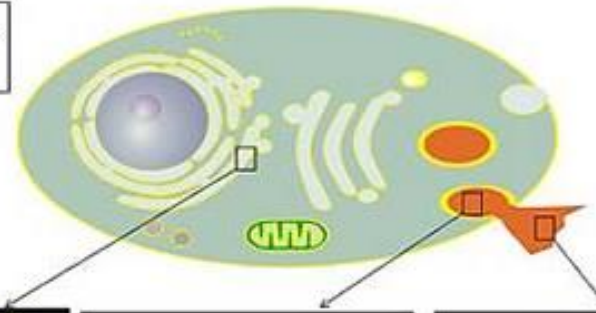
condensation →



Assemblage des fibrilles de collagène



Synthèse des fibrilles de collagène



synthèse des chaînes de procollagène qui s'alignent grâce à des ponts disulfure

formation de la triple hélice de procollagène

l'excision des extrémités de la triple hélice de procollagène induit l'assemblage spontané des fibrilles. Les liaisons par des groupes hydroxylysine γ renforcent les fibrilles. Plusieurs fibrilles forment des fibres de collagène (image non montrée)

Biosynthèse

■ **Ribosomes attachés au RE:**
synthèse des chaînes peptidiques

■ **Lumière du RE:** clivage du peptide-signal, hydroxylation, glycosylation

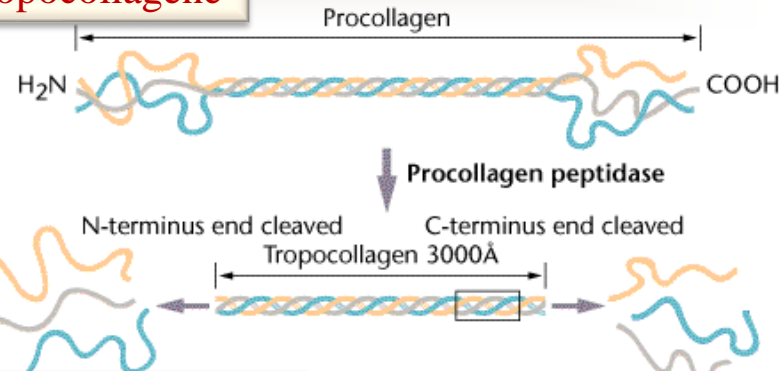
■ **Lumière du RE, appareil Golgi:**
assemblage de la triple hélice (pro-collagène)

■ **Espace extracellulaire**

■ Pro-collagène peptidases: clivage des peptides terminaux → tropocollagène (monomère)

■ Monomères de tropocollagène → fibrilles → fibres (assemblage par des liaisons covalentes croisées).

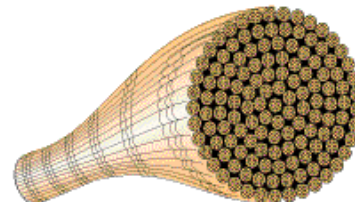
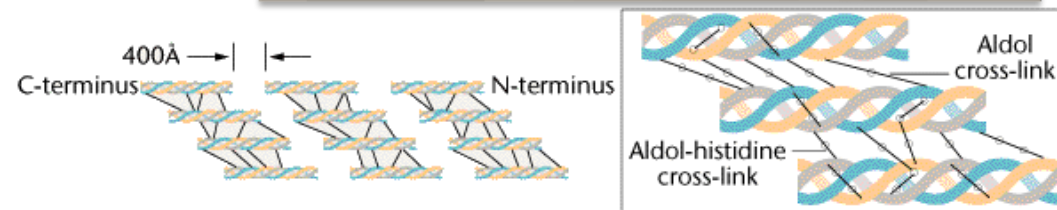
Assemblage du tropocollagène



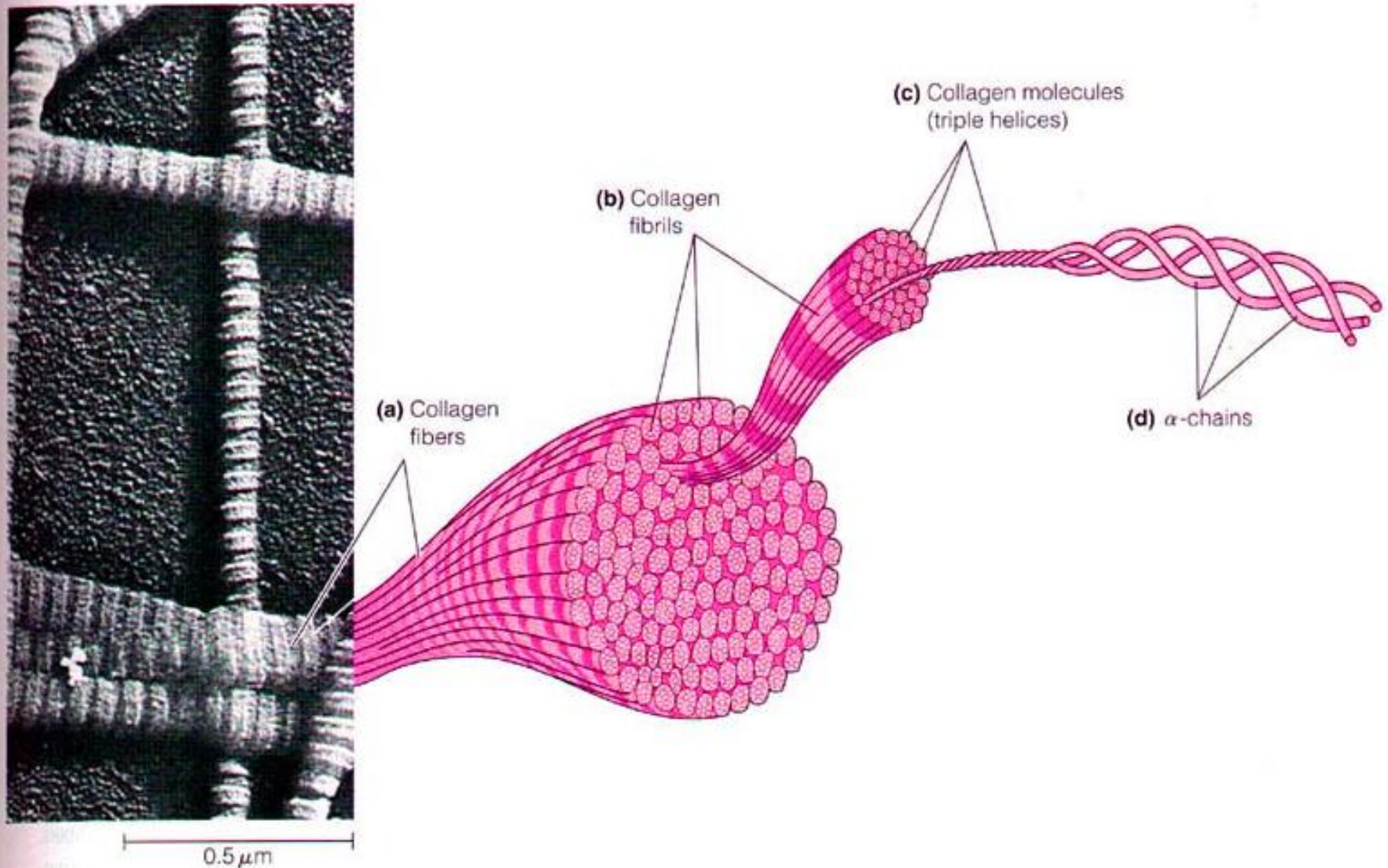
Assemblage des fibrilles



Formation des liaisons covalentes croisées



Assemblage des fibres et des fibrilles



Types de collagène

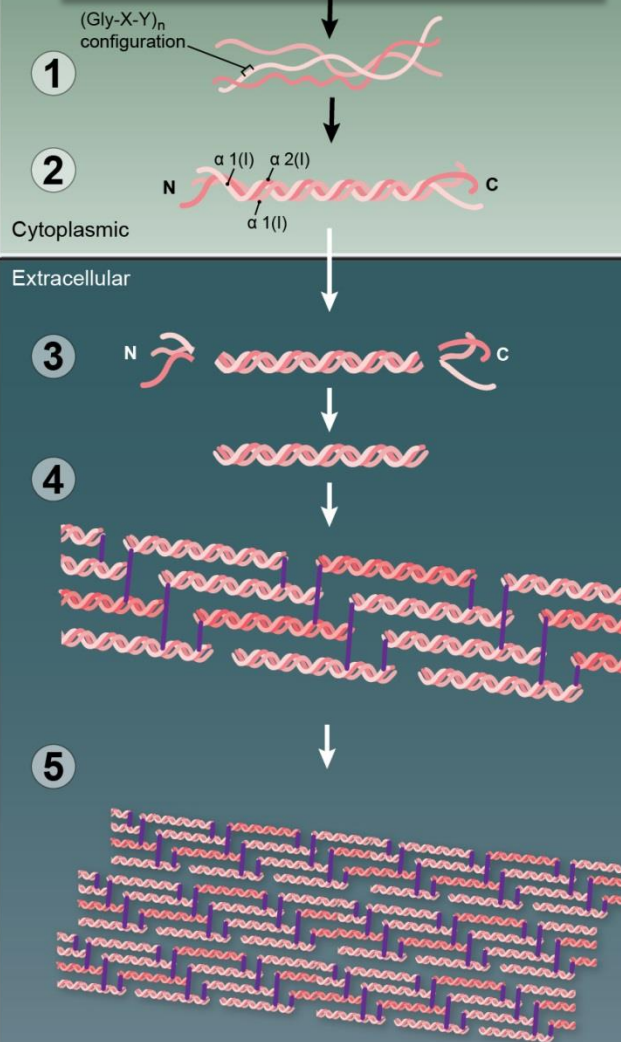
- **> 25 types:** chaînes individuelles α -1 (sous-types I-V), α -2, α -3 \rightarrow adaptation tissulaire
- **Mutations / anomalies de la maturation du collagène** (déficiences enzymatiques, carence en vitamine C) \rightarrow maladies multi-systémiques
 - Syndromes d'Ehlers-Danlos (10 types): anomalies de l'assemblage des fibrilles \rightarrow atteinte cutanée, oculaire, ligamentaire, dentaire, vasculaire, viscérale...
 - Ostéogénèse imparfaite: anomalies du collagène de type I.

Type de collagène	Structure	Distribution tissulaire
I	$(\alpha_1\text{I})_2\alpha_2$	Tissu osseux, tendineux, cutané Tissu conjonctif des organes internes
II	$(\alpha_1\text{II})_3$	Tissu cartilagineux, corps vitré
III	$(\alpha_1\text{III})_3$	Téguments, vaisseaux sanguins, Tissu conjonctif des organes internes
IV	$(\alpha_1\text{IV})_3$	Membrane basale
V	$(\alpha_1\text{V})_2\alpha_2$	Tissu osseux, tendineux, cutané Tissu conjonctif des organes internes

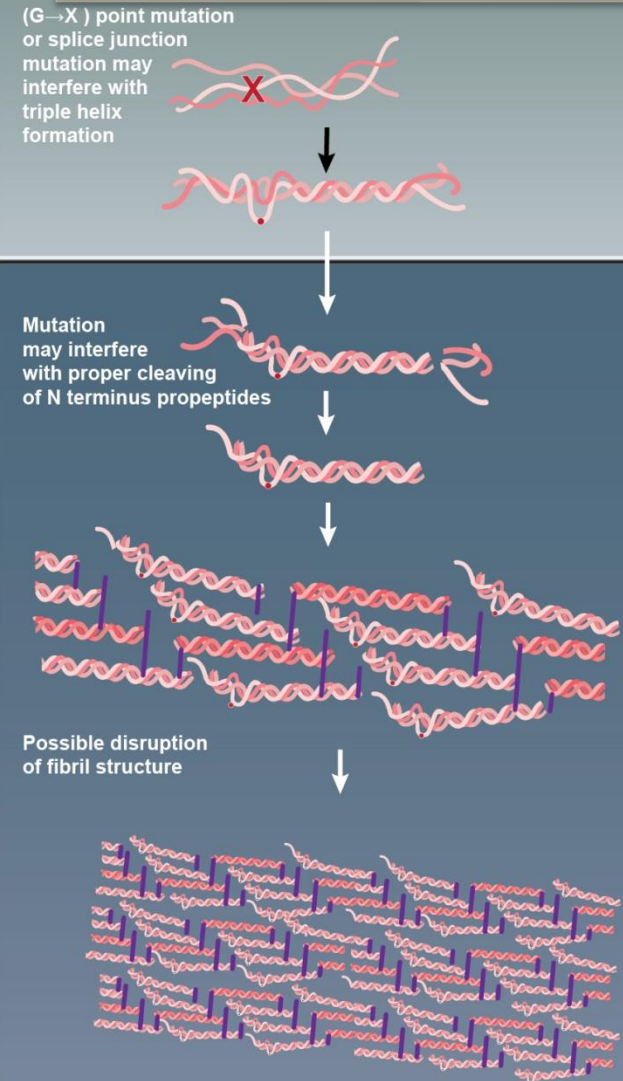
Anomalies structurelles

- Mutations des chaînes peptidiques (changement d'un résidu Gly...)
- Blocage de la maturation

Biosynthèse normale du collagène de type I



Anomalies structurelles (mutation d'une chaîne α)



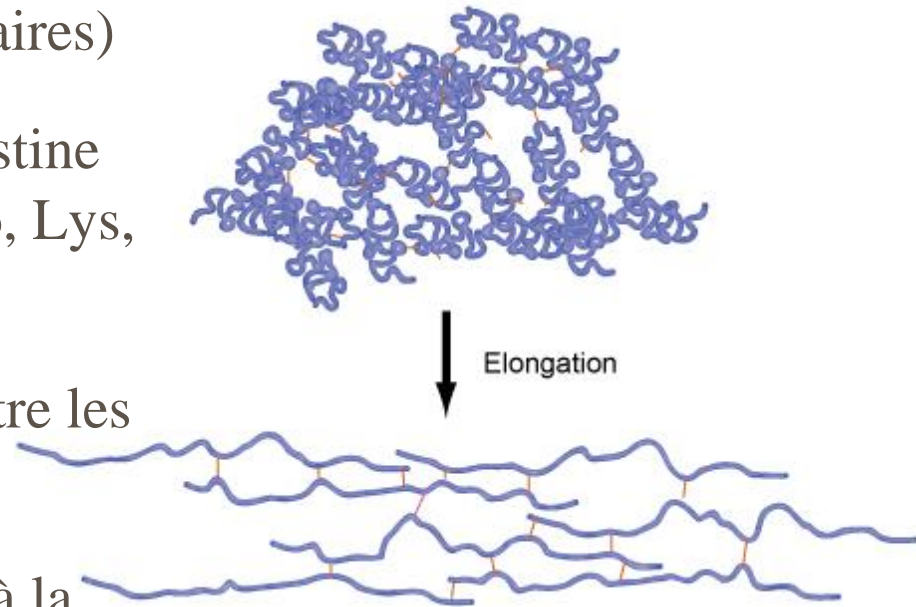
Syndromes d'Ehlers-Danlos



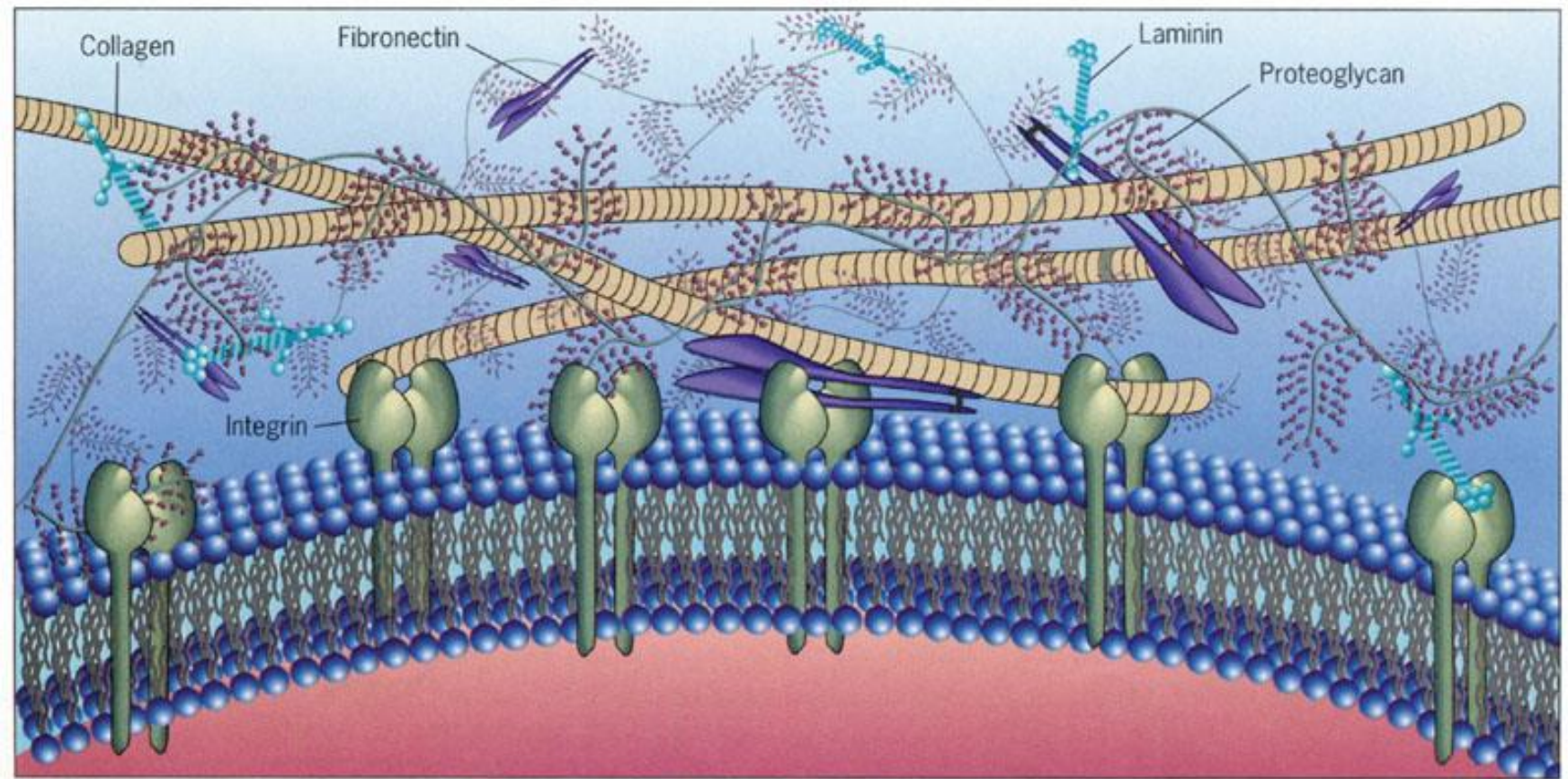
Hyper-laxité articulaire, hyper-élasticité cutanée et vasculaire, lésions oculaires, maladies cardiovasculaires...

Élastine

- **Distribution:** protéine extracellulaire (peau, parois vasculaires et alvéolaires)
- **Structure:** monomères de tropoélastine (peptides \approx linéaires, riches en Pro, Lys, acides aminés non-polaires)
- **Réseau 3D:** liaisons covalentes entre les monomères
- **Propriétés:** déformation \rightarrow retour à la conformation initiale
- **Matrice extracellulaire:** interactions (collagène, fibronectine, laminine, protéoglycanes).



Matrice extracellulaire

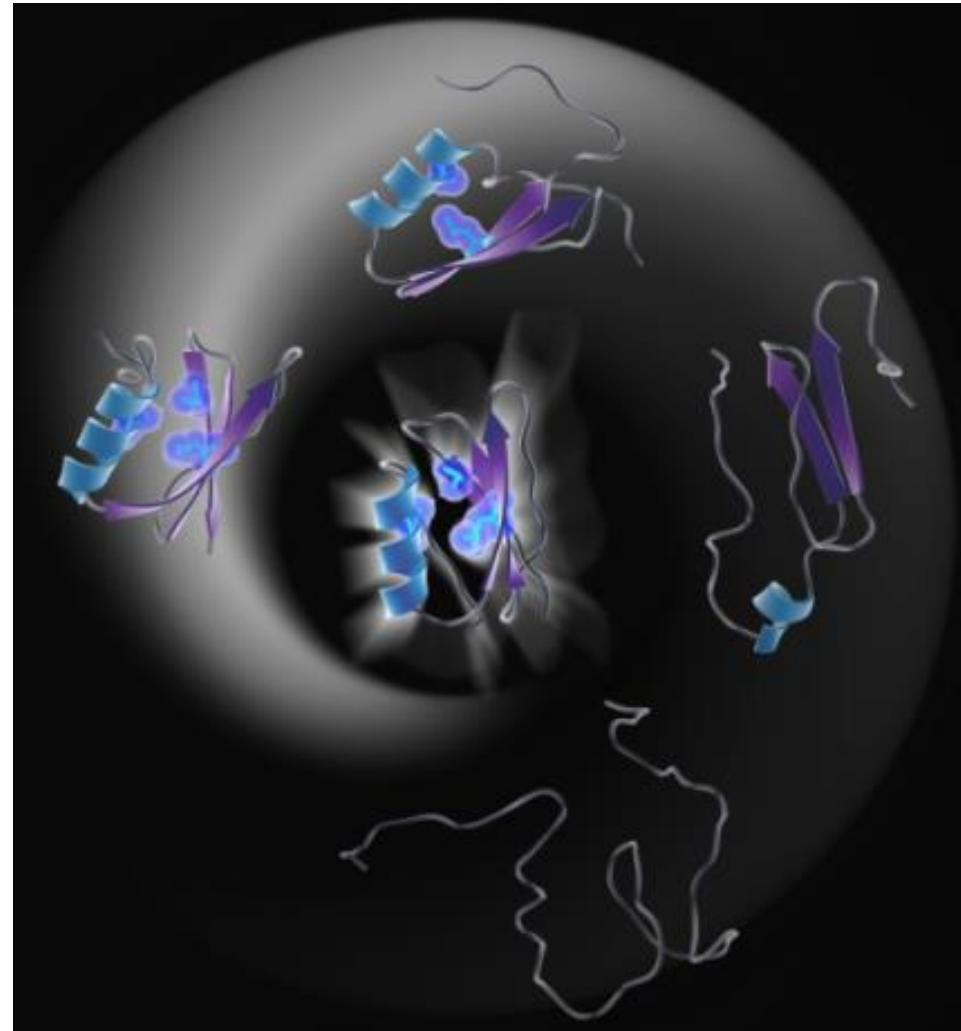


Repliement des protéines

■ Paradoxe de Levinthal

- *E. coli*: protéine de 100 acides aminés → conformation native (≈ 5s)
- Essai et erreur: toutes les conformations possibles (3 conformations stables/résidu, 10^{13} conformations/seconde) → $3^{100}/10^{13}$ s ≈ 10^{27} années (âge de l'Univers ≈ $13,8 \times 10^9$ années)

- **Repliement d'une protéine:** mécanismes séquentiels →
↓ énergie libre.

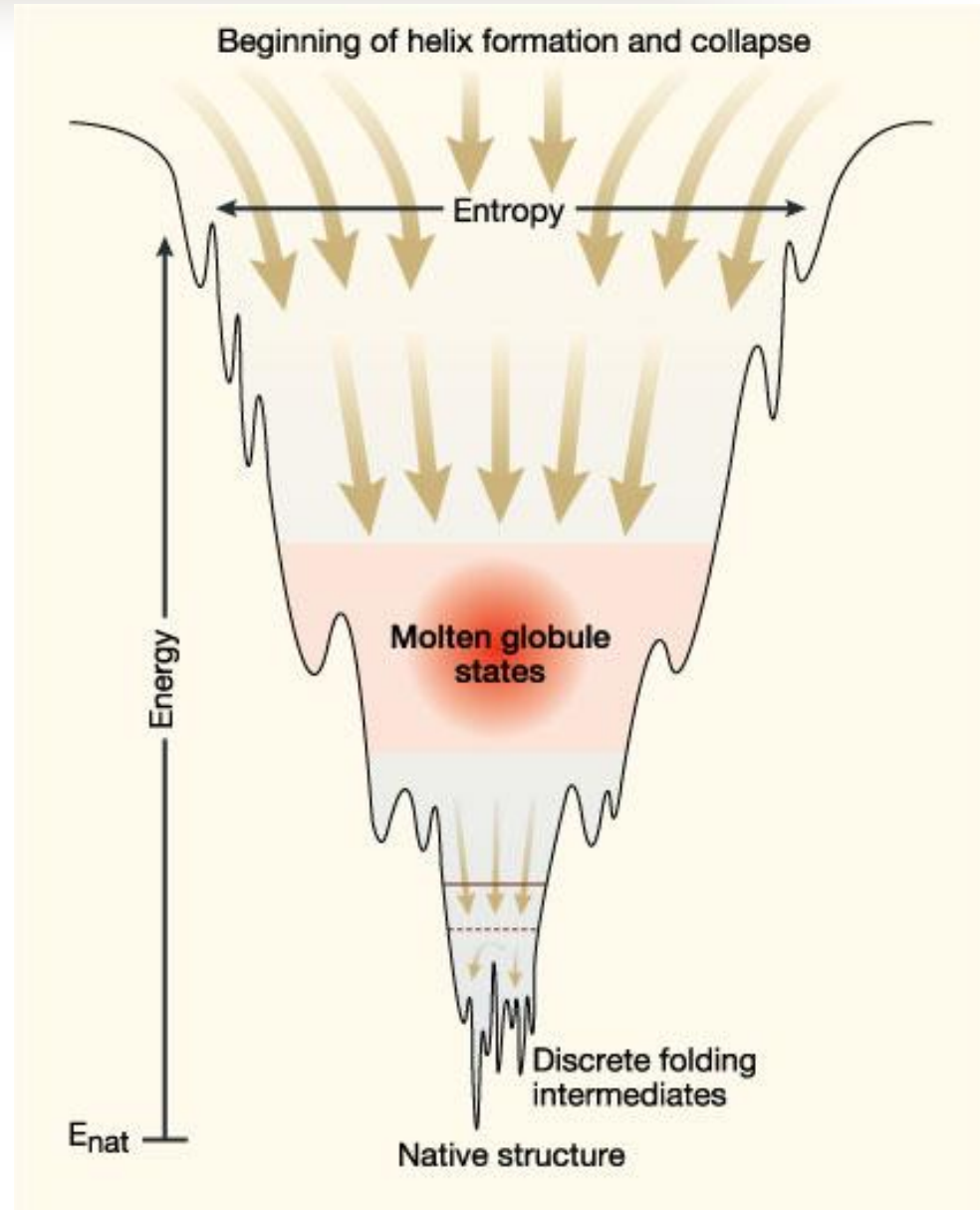


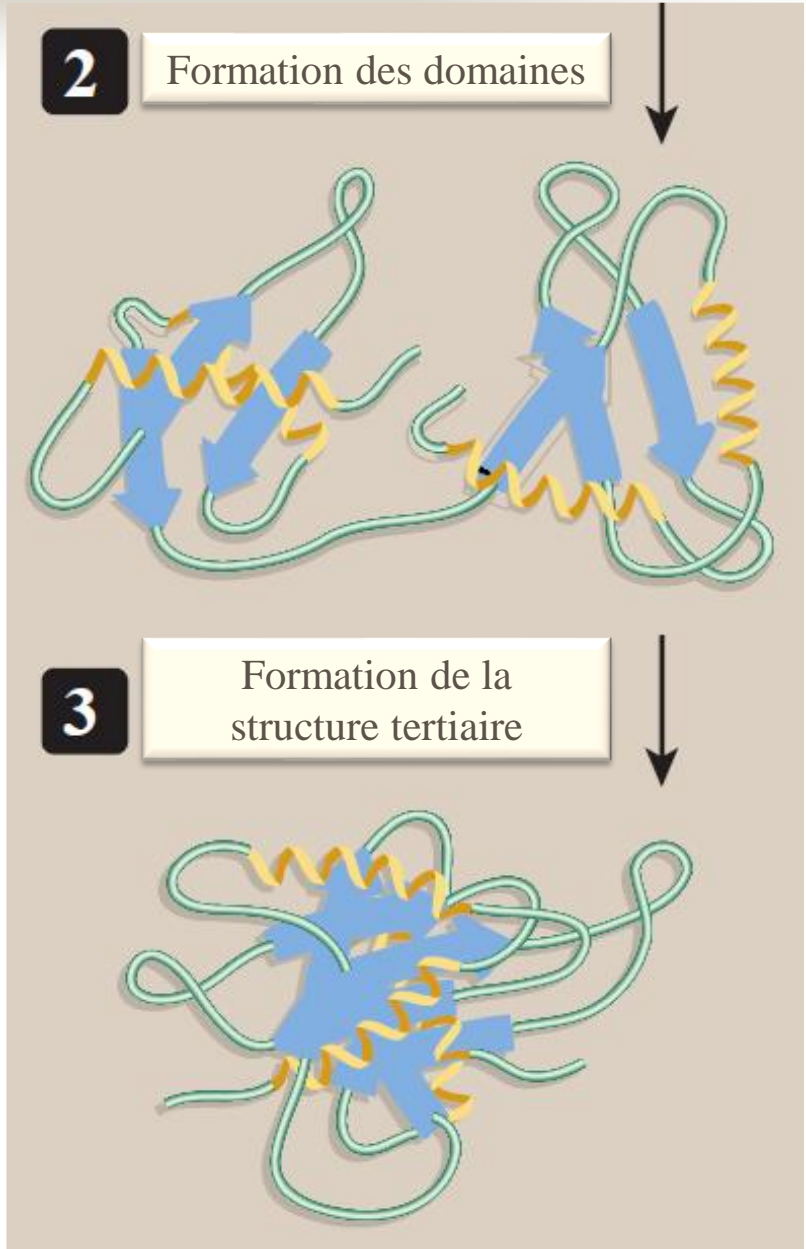
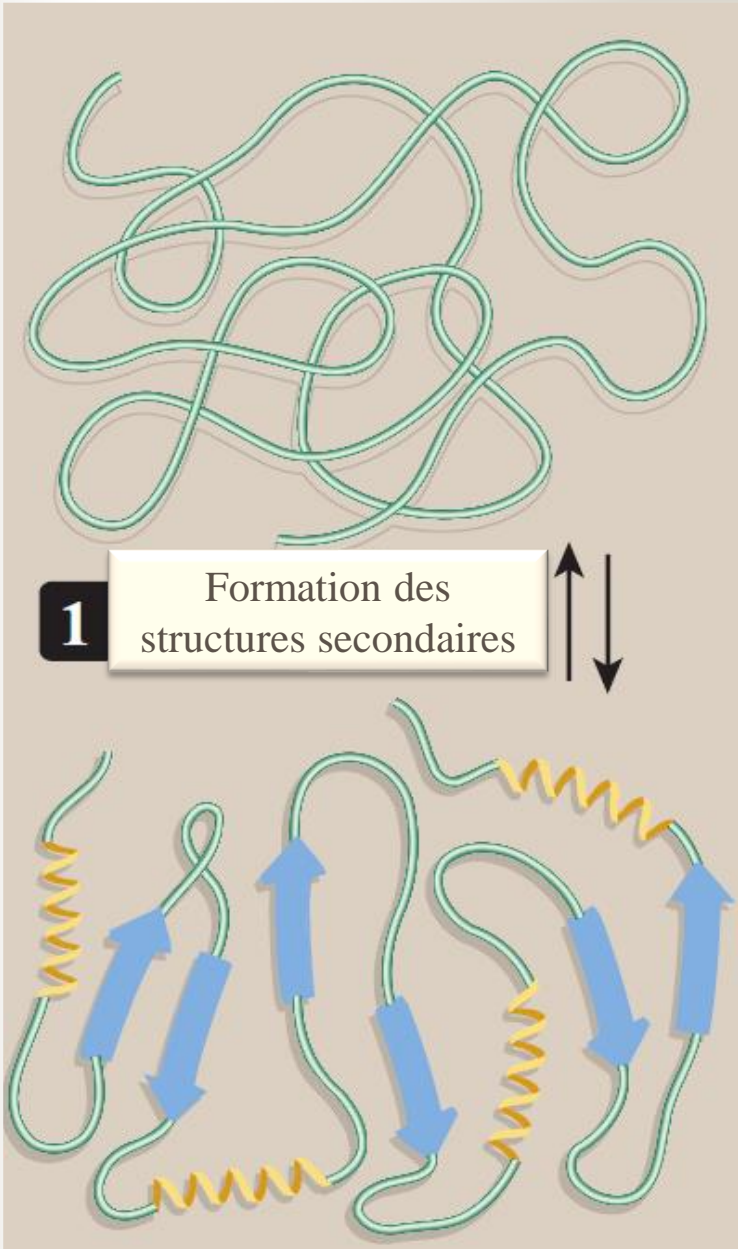
Entonnoir du repliement

Départ:
plusieurs possibilités

Globule fondu

Fin: conformation
native unique







Repliement des protéines

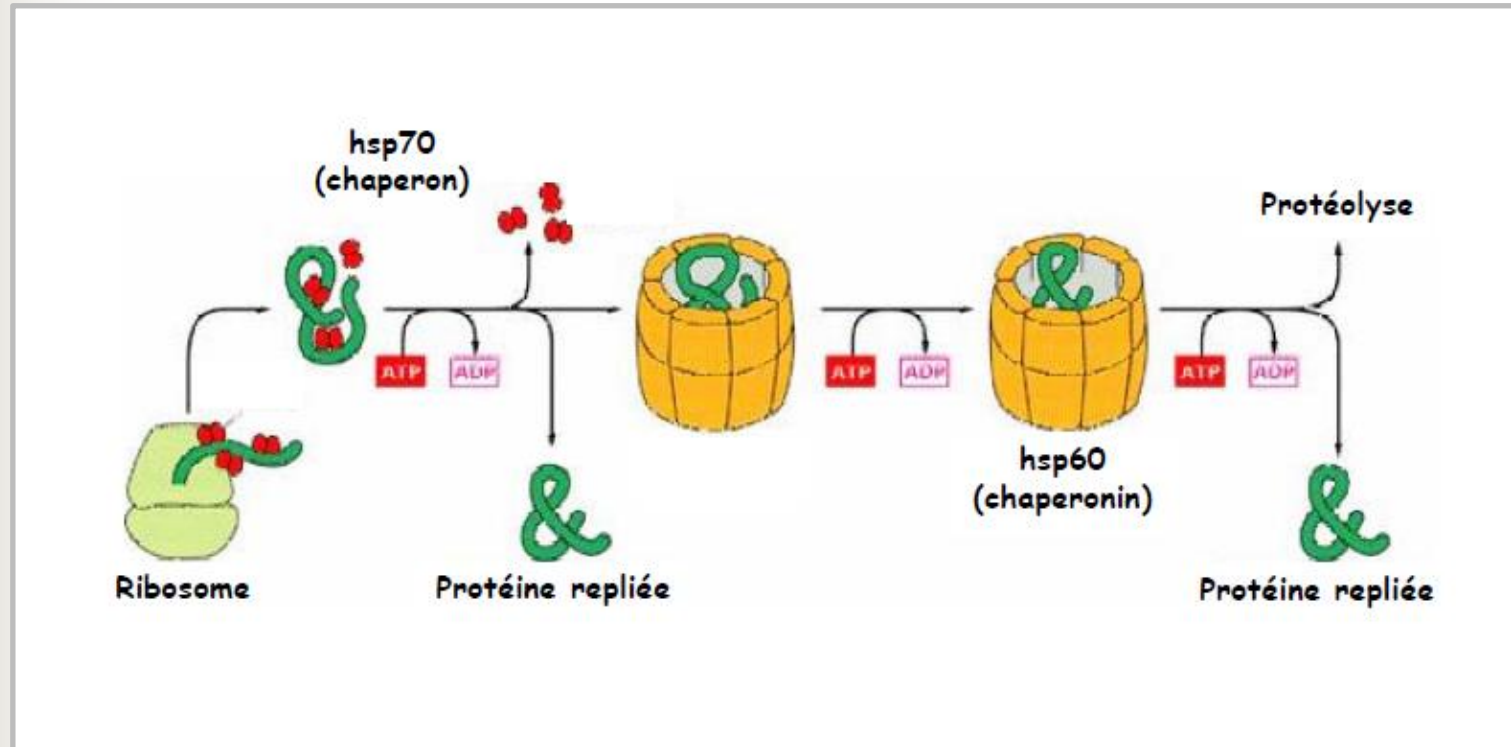
■ Etapes du repliement

- Synthèse de la chaîne peptidique
- Formation des structures secondaires
- Collapsus hydrophobe → globule fondu (associations de structures secondaires)
- Stabilisation des intermédiaires par des liaisons non-covalentes
- Intervention des enzymes (protéine disulfure isomérase, peptidyl-prolyl *cis-trans* isomérase)
- Intervention éventuelle des chaperons moléculaires
- Association de plusieurs sous-unités → structure quaternaire

Structure tertiaire

■ **Conformation native**: déterminant de la fonction biologique.

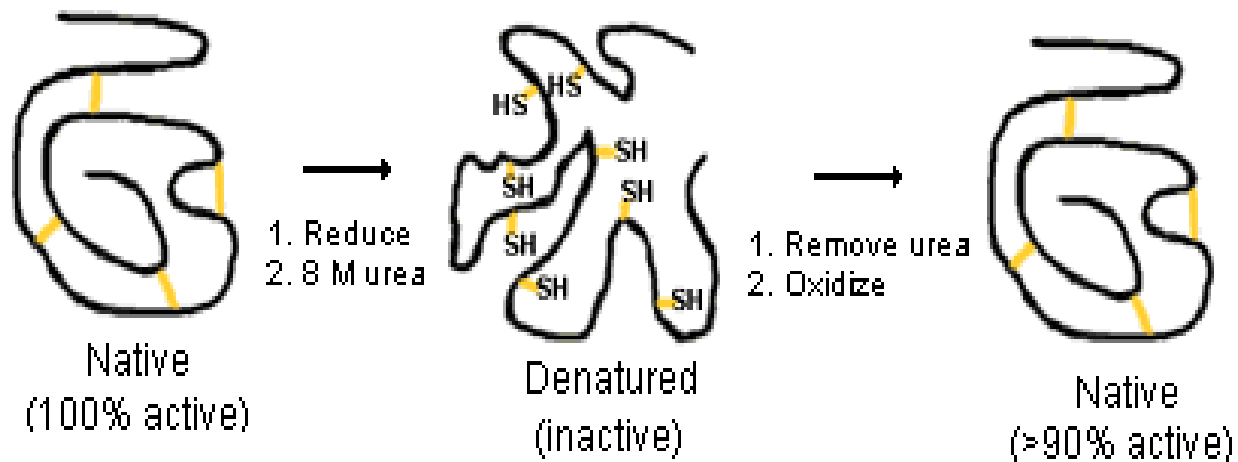
Intervention des chaperons moléculaires



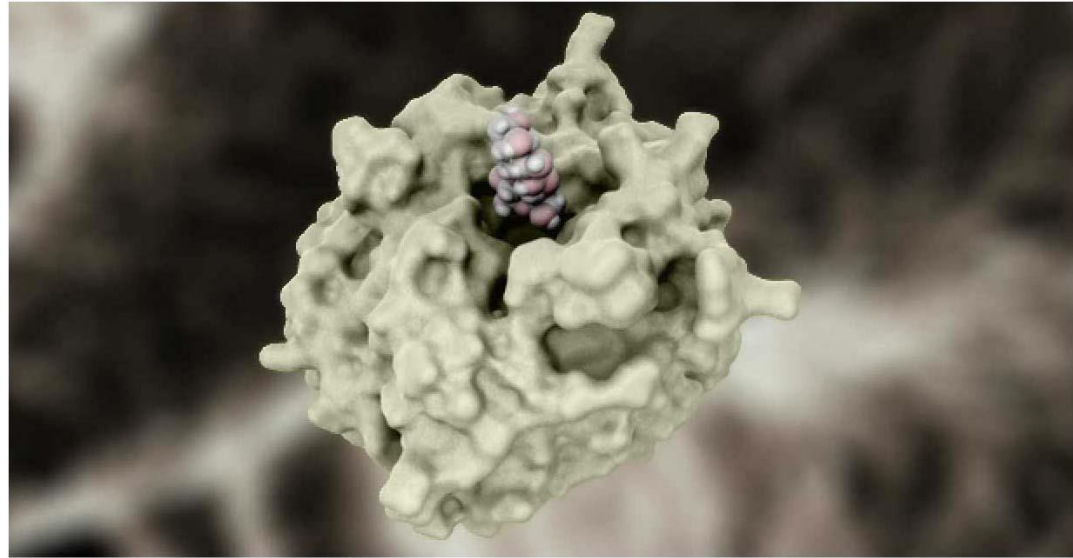
Chaperons: protéines qui empêchent la formation des agrégats (intra- et intermoléculaires) par les protéines en train de se replier (ATP → énergie)

Relation structure - fonction

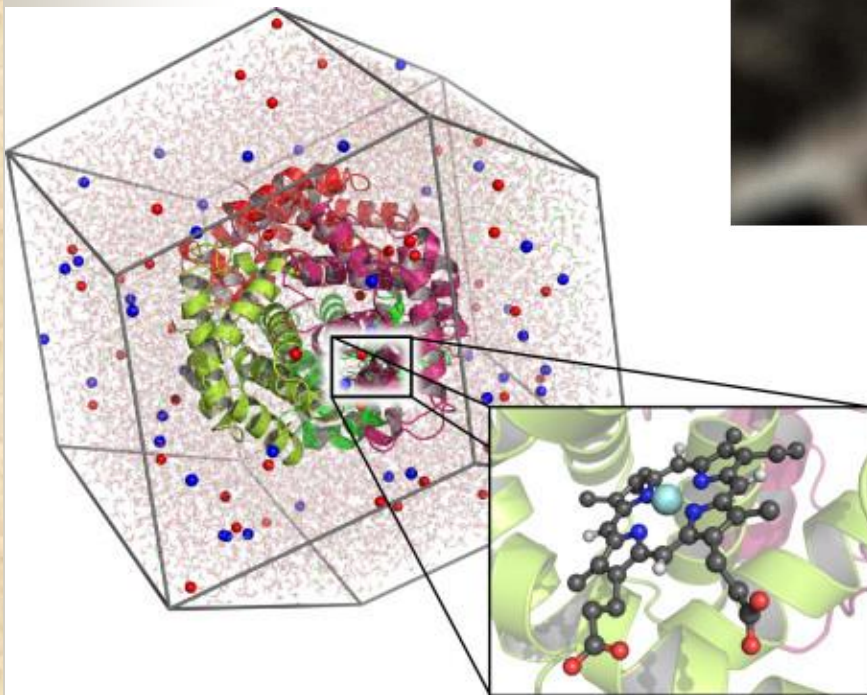
- **Ribonucléase** → importance de la conformation native
 - **Dénaturation**: agents dénaturants → destruction de la conformation native → inactivation des protéines
 - **Renaturation**: enlèvement de l'agent dénaturant → reprise de la conformation native → reprise de la fonction
- **La structure primaire contient l'information nécessaire au repliement correct.**



Importance de la conformation native

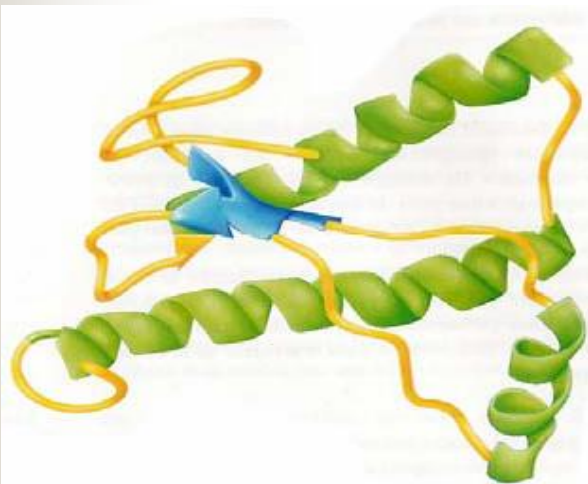


Conformation native: poches (crevasses) → interaction avec les ligands par complémentarité stérique



Modification de la conformation protéique

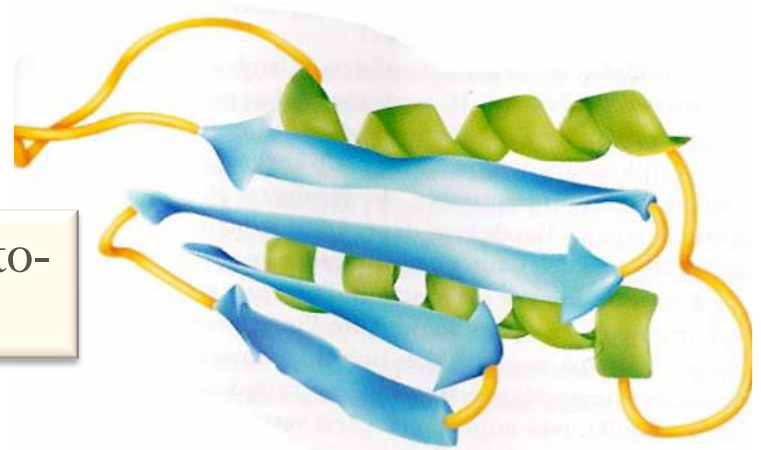
- **Modification conformationnelle** → rôle pathologique → auto-propagation → multiplication des formes incorrectement repliées («délinquance» moléculaire)
- **Prions**: protéines cellulaires → conformation modifiée (↑ feuillets β) → insolubilité, agrégation, précipitation, résistance aux protéases...
- **Auto-propagation**: protéines mal-conformées → conversion des protéines correctement repliées.



Protéine prion cellulaire PrP^C



Conversion auto-propagable

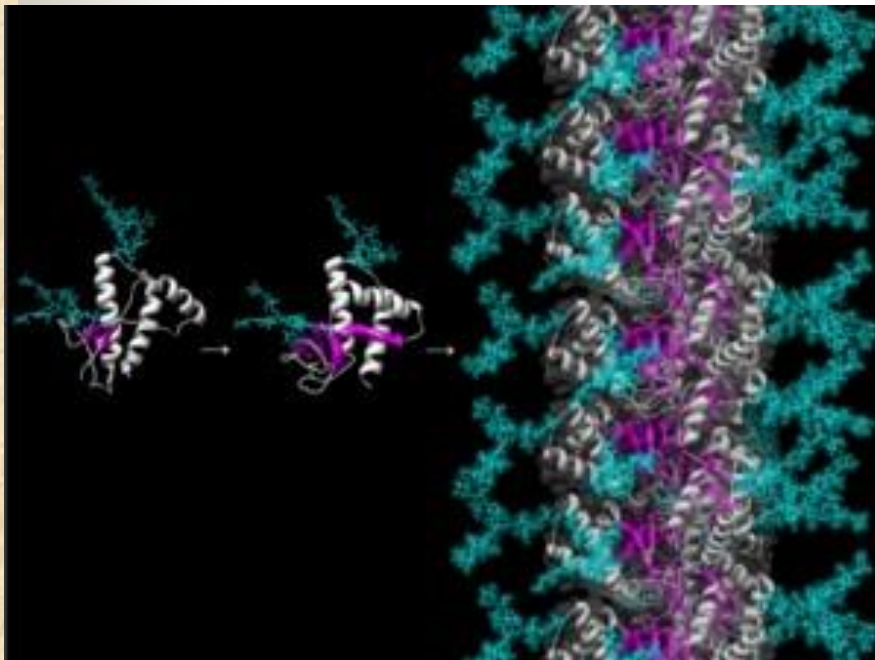


Protéine prion infectieuse PrP^{Sc}

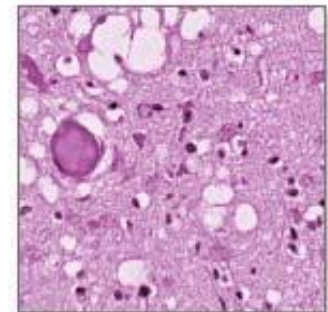
Maladies à prions chez l'homme

■ **Encéphalopathies spongiformes**: maladie de Creutzfeldt-Jacob, insomnie familiale fatale, maladie de Kuru, syndrome Gerstmann-Straussler-Scheinker...

- Agrégation cérébrale de protéines prion infectieuses → polymères fibrillaires
- Incubation lente (années) → lésions → détérioration rapide → décès.



Brain shrinkage and deterioration occurs rapidly



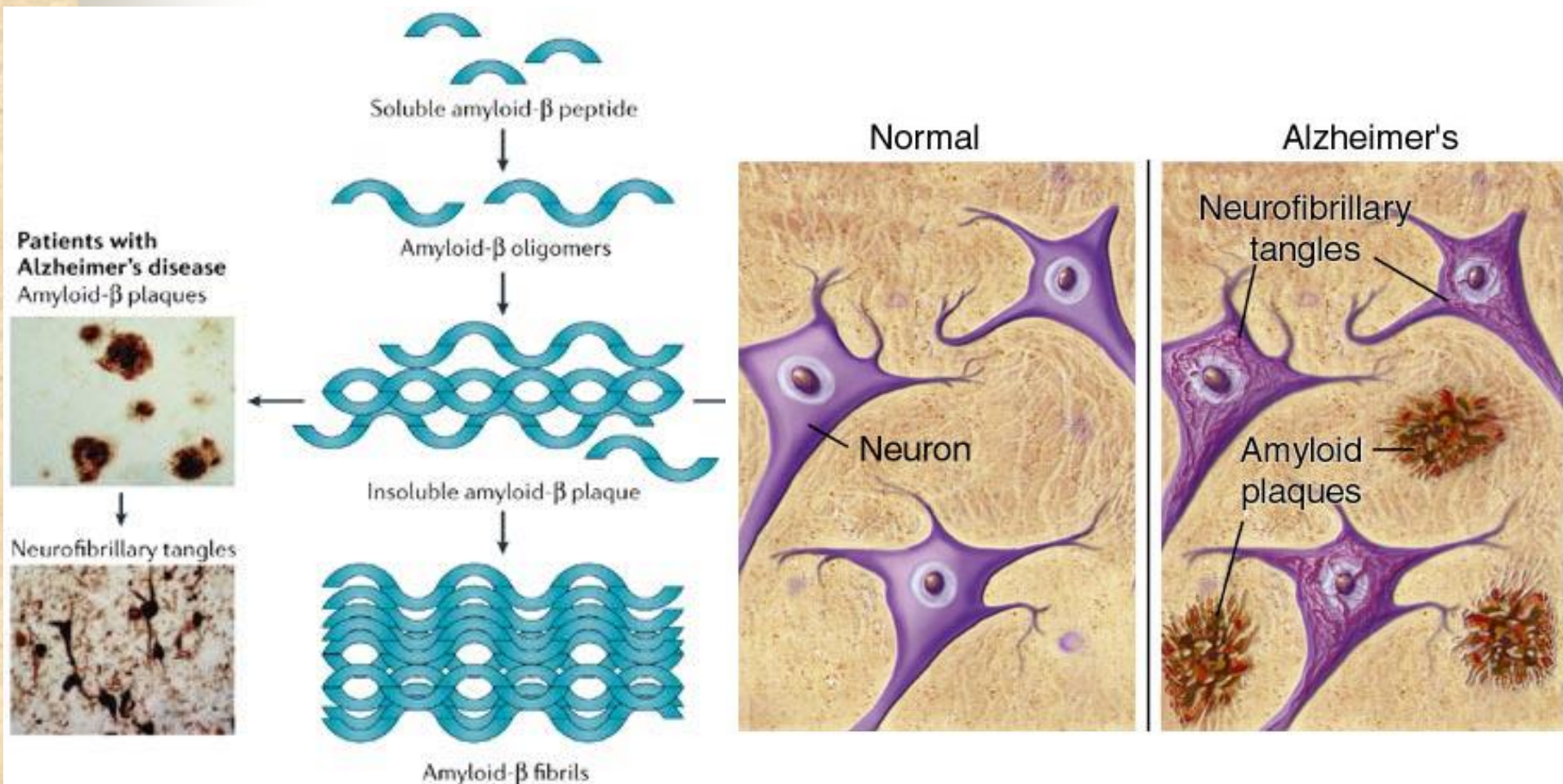
Brain section showing spongiform pathology characteristic of Creutzfeldt-Jakob



Amyloïdoses

- **Dégradation des protéines incorrectement repliées** (lysosomes / proteasomes) → pas d'accumulation
- **Amyloïdoses**: accumulation de protéines mal-conformées (âge avancé, anomalies du repliement...) → dépôts extracellulaires insolubles
- **Maladie d'Alzheimer**: neurodégénérescence progressive
 - **Plaques d'amyloïde**: dépôts extracellulaires → peptides riches en feuillets β (issus du clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde)
 - **Réseaux fibrillaires intra-neuronaux** (protéine *tau*) → modifications neuronales (structurelles, fonctionnelles) → détérioration neurologique.

Pathogenèse de la maladie d'Alzheimer



Auto-agrégation spontanée des peptides \rightarrow plaques d'amyloïde