

Structure des protéines

Manon LECONTE - ENS de Lyon

Dernière mise à jour : 04/04/2020

Merci à Estelle Meyer, Max Roose, Martin Tiano, Joachim Galiana et Marie Leconte pour leur précieuse aide.

Mots-clés : protéines, acides aminés, structure secondaire, structure tertiaire, structure quaternaire.

Niveau : L3

Pré-requis :

- Traduction des protéines, composants de la cellule [secondaire]
- Formes mésomères [L1]
- Interactions de faible énergie (liaison H, interactions de van der Waals) et interaction électrostatique [L1]
- Notions de base en biochimie : nomenclature de Fischer, définition du Dalton [L3]

Biblio :

- Définitions IUPAC de peptide (*peptides*), polypeptide (*polypeptides*), protéine (*protein*), structure primaire (*primary structure*), structure secondaire (*secondary structure*), structure tertiaire (*tertiary structure*), structure quaternaire (*quaternary structure*) [Niveau : *]
- Voet, *Biochimie* [Niveau : **]

Plan proposé

I - Structure primaire	1
A/ Les acides aminés	1
B/ Des acides aminés aux peptides	2
II - Structure secondaire	2
A/ Planéité de la liaison peptidique	3
B/ Hélices α et feuillets β	3
III - Structures tertiaire et quaternaire	4
A/ Structure tertiaire	4
B/ Structure quaternaire	4

Introduction pédagogique

Ce cours nécessite un certain nombre de pré-requis dans différents domaines de la chimie (chimie organique, chimie physique, ...) et également de la biologie. C'est pourquoi il est placé en L3.

Difficultés :

- visualiser les différents niveaux de repliement de la protéine ;
- comprendre à quoi correspondent ϕ et ψ dans la chaîne polypeptidique → demande une bonne vision dans l'espace.

Exemples de TP : synthèse de l'aspartame.

Introduction

Le vivant est constitué de trois grandes classes de molécules :

- les oses et polyoses ;
- les terpènes et polyterpènes ;
- les acides aminés et protéines.

Ces dernières constituent 20% du corps humain et assurent une multitude de fonctions biologiques. Cela est dû à leurs structures complexes que nous allons éclaircir dans ce cours.

Objectif – Comprendre comment s'organise la structure d'une protéine.

I - Structure primaire

A/ Les acides aminés

Définition – **Acide α -aminé** : molécule possédant un groupement amine et un groupement carboxyle portés par le même atome de carbone, noté C^α (figure 1), et unité monomérique des protéines.

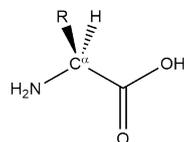


Figure 1 – Structure générale d'un acide α -aminé.

Les acides aminés diffèrent les uns des autres par la nature de leur **chaîne latérale** R . Bien qu'il en existe un très grand nombre, on se concentre sur les 20 acides aminés majoritairement utilisés par le corps humain.

Le carbone C^α est asymétrique pour 19 de ces acides aminés (la glycine est le seul acide aminé achiral). Dans la nature, on retrouve essentiellement l'acide aminé (L) selon la nomenclature de Fischer. Ceci revient à dire que tous les acides aminés chiraux sauf la cystéine sont de configuration absolue (S).

Contrairement à la notation habituelle des acides aminés (figure 1), ils sont retrouvés sous leurs formes zwitterioniques à pH physiologique.

B/ Des acides aminés aux peptides

Les acides aminés se combinent entre eux pour former des molécules plus complexes définies ci-dessous :

Définition – Peptide : amide dérivé d'un ou plus acides carboxyliques par condensation d'un acide carboxylique et d'une amine. La liaison ainsi formée est appelée **liaison peptidique**.

Polypeptide : peptide composé de 10 ou plus acides aminés.

Protéine : polypeptides naturels ou synthétiques ayant des masses moléculaires supérieures à 10 000 Da ou possédant plus de 50 acides aminés (limite non stricte).

Les liaisons peptidiques entre les différents **résidus d'acides aminés** d'une protéine déterminent sa **structure primaire**.

Définition – Structure primaire : séquence d'acides aminés de la chaîne polypeptidique, indépendamment de son arrangement spatial (mis à part la configuration absolue des carbones α).

Les protéines et peptides ont une direction (définie arbitrairement) de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale.

Dans le vivant, le mécanisme consistant à l'assemblage des acides aminés en protéines est appelé **traduction**. Elle se fait par la lecture d'un acide nucléique (ARN messager) par les ribosomes (assemblage d'ARN ribosomiques et de protéines ou complexes ribonucléoprotéiques), situés dans le cytoplasme de la cellule. On verra dans un autre cours comment les chimistes peuvent synthétiser des protéines en laboratoire.

Toutefois, cette structure unidimensionnelle ne permet pas d'expliquer les propriétés fonctionnelles des protéines. En effet, il a été montré que des protéines étirées, dites **dénaturées**, ne peuvent plus assurer leurs fonctions et ont des caractéristiques physico-chimiques semblables, quelles que soient leurs structures primaires (**Source** : Voet (p. 219)). Il est donc nécessaire de s'intéresser à la structure tridimensionnelle des protéines.

II - Structure secondaire

Définition – Structure secondaire : arrangement conformationnel de fragments du squelette d'une protéine, sans considérer la conformation des chaînes latérales ni les liens entre les différents fragments.

A/ Planéité de la liaison peptidique

La première échelle de repliement de la protéine est due au fait que la liaison peptidique est plane, par résonance (figure 2). Il est alors possible d'engager des liaisons hydrogènes entre des groupements qui se font face dans des structures caractéristiques.

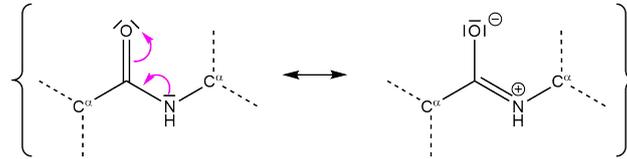


Figure 2 – Résonance de la liaison peptidique.

On peut alors définir des angles dièdres ϕ et ψ , respectivement autour de la liaison C $^{\alpha}$ -N et autour de la liaison C $^{\alpha}$ -C, pour chaque résidu de la protéine (figure 3).

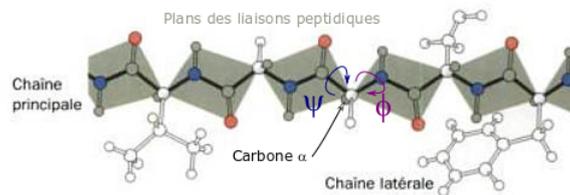


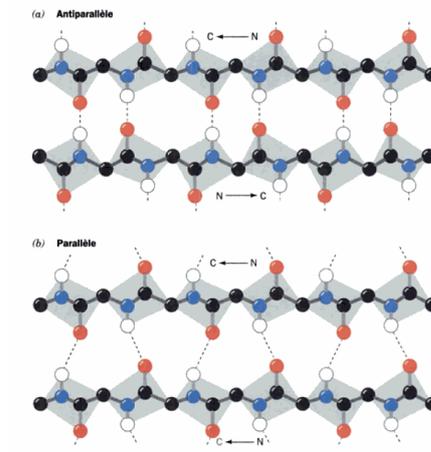
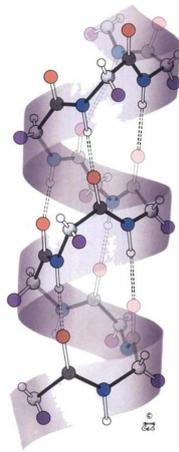
Figure 3 – Chaîne polypeptidique dans sa pleine extension, c'est-à-dire $\phi = \psi = 180^\circ$: la chaîne peptidique est plane (Source : Voet (p. 220)).

B/ Hélices α et feuilletts β

En traçant le **diagramme de Ramachandran** d'une protéine, c'est-à-dire la valeur de ψ en fonction ϕ pour tous les résidus, on s'aperçoit que les points se retrouvent globalement dans les mêmes zones du diagramme. Cela correspond à trois structures caractéristiques :

- **hélice α** : la protéine a localement une forme d'hélice au pas droit (figure 4a). Il s'agit d'une structure chirale majoritaire dans la nature (il existe quelques hélices à pas gauche mais elles sont très rares). Cette structure est due à des liaisons hydrogène entre l'hydrogène porté par l'azote d'un résidu n et l'oxygène du résidu $n - 4$, et à des interactions de van der Waals à l'intérieur de l'hélice. Les chaînes latérales sont orientées vers l'extérieur de l'hélice ;
- **feuillet plissé β** : des liaisons hydrogène se forment entre des chaînes polypeptidiques voisines. Les liaisons hydrogènes peuvent se faire de manière **parallèle** ou **antiparallèle** (figure 4b).

La structure secondaire explique le repliement local de la protéine, grâce à des interactions entre des résidus proches dans sa séquence. Il existe encore deux niveaux supplémentaires avant d'obtenir la conformation tridimensionnelle d'équilibre d'une protéine.



(a) Hélice α (Source : Voet (p. 224)). (b) Feuillettes β (Source : Voet (p. 227)).

Figure 4 – Structures secondaires d'une protéine.

III - Structures tertiaire et quaternaire

A/ Structure tertiaire

Définition – **Structure tertiaire** : organisation spatiale de la protéine dans son intégralité.

Le repliement en structure tertiaire des protéines utilise à la fois des liaisons faibles (interactions de van der Waals, liaisons H), mais aussi des liaisons plus fortes (liaisons covalentes dans les **ponts disulfures**, interactions électrostatiques dans les **ponts salins**) et l'effet hydrophobe pour rapprocher spatialement des résidus de la protéine éloignés dans sa séquence.

Cela induit des **domaines** caractéristiques, sous-unités structurales indépendantes.

Remarque – Des exemples de domaines sont à lire dans le Voet à partir de la page 249.

Ces repliements créent des cavités, qui peuvent par exemple servir de sites actifs pour les **enzymes** (protéine jouant le rôle de catalyseur). Ces sites actifs sont très sélectifs car ils reposent sur la reconnaissance du substrat : il doit posséder la bonne géométrie et les bons groupements fonctionnels pour pénétrer dans la cavité et se greffer sur le site actif. On parle alors de **complexe hôte-invité** ou d'**association enzyme-substrat**.

B/ Structure quaternaire

Source – Voet (p. 265).

La plupart des protéines est en fait constituée de plusieurs chaînes polypeptidiques. Il est donc nécessaire de définir un dernier niveau d'étude de la conformation des protéines.

Définition – Structure quaternaire : association de deux ou plus chaînes polypeptidiques, permise par des liaisons hydrogène, des interactions de van der Waals et des interactions électrostatiques.

Ces associations de sous-unités ont un intérêt particulier pour les enzymes. Cela permet notamment de mieux localiser les sites actifs, ou de mieux les réguler.

Conclusion

La conformation d'une protéine est décrite à quatre niveaux : la structure primaire pour la séquence d'acides aminés, la structure secondaire pour l'arrangement spatial des résidus proches dans la séquence, la structure tertiaire pour l'arrangement spatial global et la structure quaternaire pour l'association de plusieurs chaînes polypeptidiques entre elles.

La structure tridimensionnelle des protéines leur donne leurs propriétés fonctionnelles. Par exemple, la présence de cavités comportant des sites actifs dues à la structure tertiaire donnent aux enzymes leur fonction catalytique. On peut également citer l'exemple de la myoglobine et de l'hémoglobine. La structure quaternaire de l'hémoglobine est constituée de quatre sous-unités, proches de par leurs séquences et leurs conformations de la myoglobine (cette protéine n'est constituée que d'une seule chaîne polypeptidique. Ses structures tertiaire et quaternaire sont donc confondues.). Cependant, ces deux protéines ont des fonctions différentes : l'hémoglobine sert au transport du dioxygène dans le sang tandis que la myoglobine sert à le stocker dans les muscles. La structure quaternaire d'une protéine permet donc de modifier la fonction d'une protéine (plus d'informations sur l'hémoglobine et la myoglobine dans le Voet, chap. 10).