

Chapitre troisième : les protéines

Introduction

Le terme protéine vient d'un mot grec signifiant : première importance ou, qui tient la première place. Toutes les protéines contiennent : **C**, **N**, **H** et **O**, beaucoup contiennent le soufre et d'autres le phosphore.

Les protéines sont les macromolécules les plus abondantes des cellules vivantes et constituent 50% ou plus de leur poids sec. Elles sont trouvées dans toutes les cellules et dans tous les compartiments cellulaires. Les protéines existent sous une très grande variété ; des centaines de protéines différentes existent dans une même cellule (Lehninger, 1985).

Tous les organismes vivants comportent une quantité importante de protéines qui possèdent des fonctions multiples :

Constituants importants des cellules, des enzymes, substances musculaires (actine et myosine), les anticorps, des transporteurs de gaz respiratoires, substances de défense (kératine des ongles et cheveux), etc.

On distingue deux grands groupes de protéines :

- **Les Homoprotéines** ou **holoprotéines** : constituées uniquement d'enchaînement d'acides aminés,
- **Les Hétéroprotéines** : comportent en plus de l'enchaînement d'acides aminés, un groupement de nature glucidique (glycoprotéine) ou lipidique (lipoprotéine).

Ce sont des molécules de masse molaire élevée et qui libèrent par hydrolyse des acides aminés. Toutes les protéines sont constituées d'un même ensemble de 20 aminoacides liés par covalence en des séquences caractéristiques. Ce groupe de 20 acides aminés peut être considéré comme l'alphabet de la structure protéique (Lehninger, 1985).

1. Les acides aminés

Lorsque l'on traite une protéine par l'HCl 6N à 110°C pendant 24h, elle s'hydrolyse en acides aminés qui ont la même formule générale (sauf la proline).

On trouve en gros **20** Acides Aminés (AA) naturels protéinogènes, combinés ou non soit entre eux, soit avec d'autres molécules.

Les 20 Acides Aminés des protéines sont souvent désignés comme les aminoacides *standards*, *primaires* ou *normaux*, ce qui les distingue d'autres aminoacides présents dans les organismes vivants mais non dans les protéines (Lehninger, 1985).

Les aminoacides standards ont été désignés par des abréviations à 3 lettres et des symboles à 1 lettre (cf. tableau 3).

Tableau 3 : abréviation des aminoacides.

Aminoacide	Abréviation à trois lettres	Abréviation à une lettres(Lehninger, 1985)
Alanine	Ala	A
Arginine	Arg	R
Acide aspartique	Asp	D
Asparagine	Asn	N
Cystéine	Cys	C
Acide glutamique	Glu	E
Glutamine	Gln	Q
Glycine	Gly	G
Histidine	His	H
Isoleucine	Ile	I
Leucine	Leu	L
Lysine	Lys	K
Méthionine	Met	M
Phénylalanine	Phe	F
Proline	Pro	P
Sérine	Ser	S
Thréonine	Thr	T
Tryptophane	Trp	W
Tyrosine	Tyr	Y
Valine	Val	V

1.1. Définition

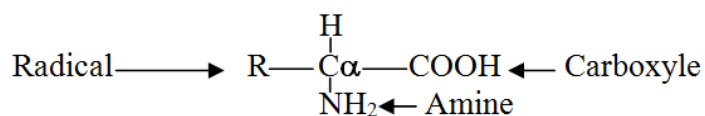
Un acide aminé comporte une fonction amine (NH₂) et une fonction acide (COOH) portées par le même carbone appelé **carbone α**. Les acides aminés sont au nombre de 20. On les distingue généralement par les trois premières lettres de leurs noms. Ex : Alanine ~~Ala~~.

Du point de vue nutritionnel, on distingue les acides aminés indispensables pour l'homme. Ce sont des acides aminés qui ne peuvent être synthétisés par la cellule humaine. Il est indispensable qu'ils soient portés par l'alimentation.

Le rôle essentiel des acides aminés est de former les protéines. Les acides aminés sont aussi des précurseurs de glucides et dans une moindre mesure les lipides. Ils sont aussi précurseurs de certaines hormones.

1.2. Structure des Acides Aminés

A l'exception de la proline, les acides α-aminés ont la même formule générale :



R : radical ou chaîne latérale ; partie variable des acides aminés ;

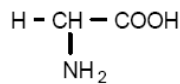
1.3. Classification des Acides Aminés

Cette classification est basée sur la nature du radical **R**.

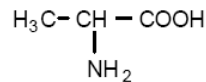
1.3.1. Acides aminés aliphatiques ou neutres

Ce sont des **monoacides monoamines** simples :

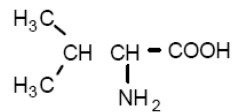
- **Glycine** ou glycocolle, ou acide α -amino-acétique : **Gly**



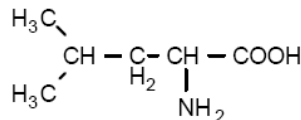
- **Alanine** ou acide α -amino-propionique : **Ala**



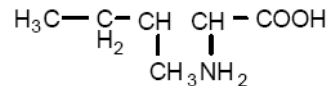
- **Valine** ou acide α -amino-isovalénique : **Val** (indispensable)



- **Leucine** ou acide α -amino-isocaproïque : **Leu** (indispensable)

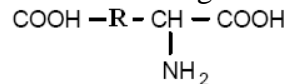


- **Isoleucine** ou acide α -amino- β -méthyl-valénique : **Ile** (indispensable)

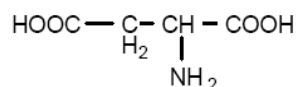


1.3.2. Acides aminés dicarboxyliques (diacides) et leurs amides

Ce sont des **diacides monoamines** de formule générale :

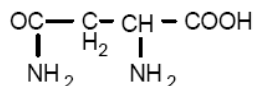


- **Acide aspartique** ou acide amino-succinique : **Asp**
Le plus acide des acides aminés

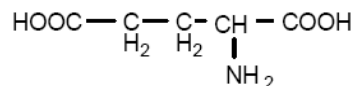


L'amidification de cet acide aminé conduit à la formation d'un amide, l'**asparagine**.

- **Asparagine** : **Asn**

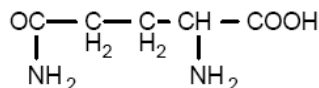


- **Acide glutamique** ou acide α -amino-glutarique : **Glu**



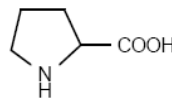
L'amidification de cet acide aminé conduit à la formation d'un amide, la **glutamine**.

- **Glutamine** : **Gln**

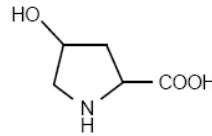


1.3.7. Acides aminés hétérocycliques

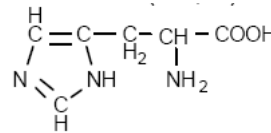
- **Proline** ou acide pyrrolidine-2-carboxylique : **Pro**



- Hydroxyproline :



- **Histidine** ou acide α -amino- β -imidazole-propionique : **His**



1.4. Propriétés physico-chimiques des Acides Aminés

1.4.1. Propriétés physiques

➤ Isomérisie optique

Tous les acides aminés, à l'exception de la glycine qui a deux **H** sur le carbone α , ont un carbone α asymétrique (les quatre valences sont liées à des atomes ou à des groupements différents). On distingue donc pour chaque aminoacide un isomère D, et un isomère L. Selon Fisher, on écrit les aminoacides de la série D avec le groupement aminé (NH_2) à droite, et ceux de la série L avec le NH_2 à gauche. L'appartenance à la série D ou L n'a rien à voir avec le sens dans lequel l'acide aminé fait dévier le plan de la lumière polarisée. Ce sens peut être spécifié par un signe (+) ou (-) placé devant le nom de l'acide aminé (exemple L (-) leucine).

Les acides aminés constitutifs des protéines sont tous de la série L.

Il faut signaler que les dénominations L et D sont actuellement remplacées en chimie organique par les symboles S (du latin Sinistrum : gauche) et R (Rectum : droit). On parlera donc, par exemple, de S-alanine (L) et de R-alanine (D).

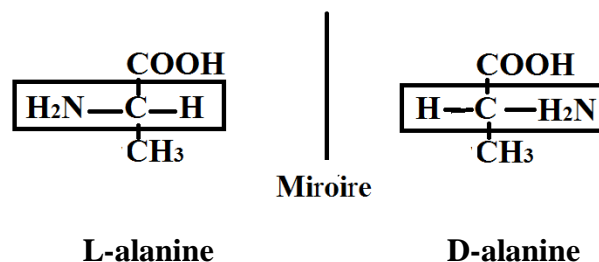


Figure 43 : structure des isomères optiques de l'alanine.

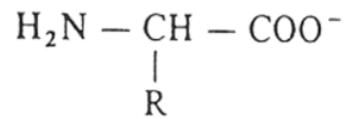
➤ Solubilité

Les acides aminés sont solubles dans l'eau, plus faiblement solubles dans l'alcool. La solubilité dans les solvants apolaires dépend de leur chaîne latérale.

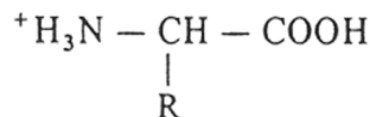
➤ Ionisation

Tous les aminoacides possèdent au moins deux groupes ionisables, le **carboxyle** et l'**amine** ; ils sont amphotères :

- le groupement carboxyle d'un aminoacide peut céder un proton et il apparaît un **anion** :



- le groupement aminé peut fixer un proton et former ainsi **cation** :



1.4.2. Propriétés chimiques

Les propriétés chimiques sont dues à l'existence d'un groupe carboxyle, d'un groupe amine, à la coexistence de ces deux groupes et à la structure du radical **R** (Kamoun, 2015).

Les réactions chimiques des aminoacides peuvent être rangées donc sous quatre catégories :

- **Réactions du groupement carboxyle (COOH) ;**
- **Réactions du groupement amine (NH₂) ;**
- **Réactions nécessitant la présence simultanée d'un carboxyle et d'une amine ;**
- **Réactions du radical R.**

➤ Réactions du groupement carboxyle (COOH)

- Formation des sels (estérification)

Cette propriété peut être utilisée pour titrer les aminoacides, mais en raison de la faible dissociation du carboxyle il faut aller à des pH élevés (11 ou 12) pour avoir la saturation totale.

- Décarboxylation

La décarboxylation des amino-acides est aisément obtenue par chauffage dans un solvant inerte ; elle conduit à la formation d'**amines**, dont certaines jouent un rôle biologique essentiel (histamine, tyramine) (Kamoun, 2015). Cette réaction a lieu enzymatiquement dans les cellules vivantes (Seve, 2010).

➤ Réactions du groupement amine (NH₂)

- N-Alkylation et N-arylation

Les H du NH₂ peuvent être remplacés par des radicaux :

- aliphatiques, dont le plus simple est CH₃ ; on peut obtenir des dérivés N-méthylés, N-diméthylés et N-triméthylés.
- aromatiques, tels que les dérivés dinitrophénylés (DNP) que l'on utilise pour la détermination de l'acide aminé N-terminal des protéines.

- Action du formol

Le formol ou formaldéhyde réagit sur le NH₂ des aminoacides à température ordinaire et à pH neutre pour former des dérivés dihydroxyméthylés qui sont des amines tertiaires.

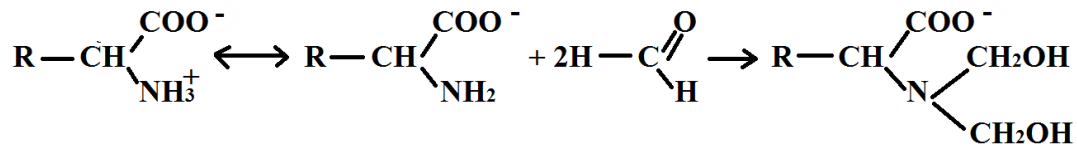


Figure 44 : formation d'un dérivé dihydroxyméthylé par action du formol sur un aminoacide.

- Action de l'acide nitreux

L'acide nitreux réagit sur le groupement NH₂ en libérant de l'azote qui peut être dosé (figure 1.6). C'est le principe de la méthode de Van Slyke pour déterminer les groupes NH₂ libres des aminoacides, des peptides ou des protéines (par exemple suivre l'hydrolyse d'une protéine).

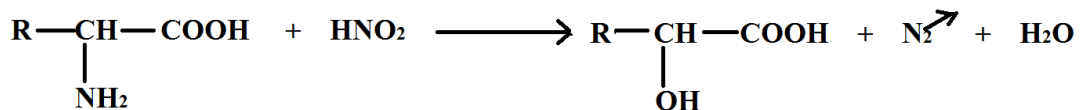


Figure 45 : formation d'un acide hydroxylé et dégagement d'azote par action de l'acide nitreux sur un aminoacide.

- Désamination

La désamination et la transamination, provoquant la disparition du groupement aminé, sont deux réactions enzymatiques très importantes.

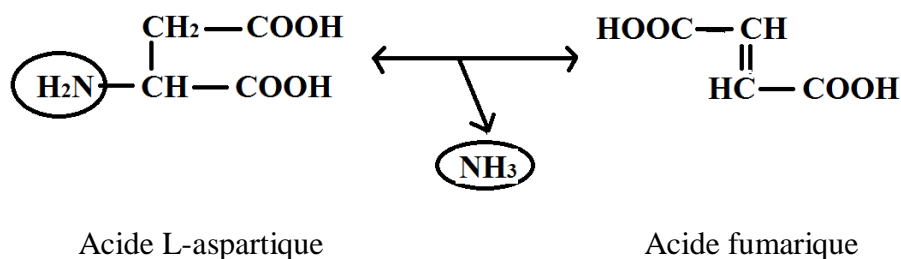


Figure 46 : désamination de l'acide aspartique en acide fumarique.

➤ **Réactions nécessitant la présence simultanée d'un carboxyle et d'une amine**

- Réaction avec la ninhydrine

Cette réaction comporte plusieurs étapes : dans un premier temps on observe la formation de ninhydrine réduite, cependant que l'acide aminé se transforme en iminoacide ; celui-ci s'hydrolyse en α-céto-acide qui est décarboxylé en un aldéhyde ayant un atome de moins que l'acide aminé de départ ; ceci peut permettre de déterminer l'acide aminé par identification de l'aldéhyde obtenu.

- Liaison amide substituée entre 2 aminoacides

Une liaison amide substituée ou *liaison peptidique* (-CO-NH-) peut s'établir entre deux aminoacides, l' α -COOH de l'un étant lié au α -NH₂ de l'autre. C'est cette liaison qui unie les aminoacides dans les peptides et les protéines.

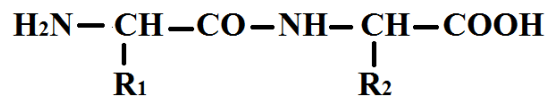


Figure 47 : liaison peptidique entre deux aminoacides.

➤ Réactions du radical R

Etant donné que tout les α -COOH et les α -NH₂ sont engagés dans des liaisons peptidiques, il est évident que ce sont essentiellement les radicaux R qui confèrent leurs propriétés chimiques aux protéines.

La réactivité de ces radicaux est souvent atténuée par des encombrements stériques ou par leur participation à la configuration tridimensionnelle des protéines.

2. Les peptides

Les peptides et les protéines sont formés par des enchaînements d'acides aminés liés entre eux par des liaisons peptidiques.

On distingue :

- les *oligopeptides* : dipeptides (union de 2 aminoacides), tripeptides (3 aminoacides).
- les *polypeptides* : à partir des térapeptides.

2.1. Classification

Les peptides sont distingués en **oligopeptides** et polypeptides selon que le peptide est formé de l'union de moins de 4 ou d'au moins 4 aminoacides.

Il ya des peptides ayant des structures diverses :

- peptides *linéaires* (avec un NH₂ libre à l'une des extrémités et un COOH libre à l'autre) ;
- peptides *ramifiés* (branchement d'un ou plusieurs aminoacides sur la chaîne peptidique linéaire) ;
- peptides *cycliques* (qui n'ont ni extrémité N-terminale, ni extrémité C-terminale) ;
- peptides *semi-cycliques* (n'ayant qu'une seule extrémité, soit N-terminale soit C-terminale).

2.2. Nomenclature

Un acide aminé incorporé dans une chaîne peptidique perd un H (du NH₂) et un OH (du COOH), ou l'un des deux si c'est un acide aminé terminal ; il est alors appelé **résidu** d'acide aminé, et on le désigne en ajoutant le suffixe « yl » à la racine du nom (Alanyl, Tyrosyl, ..).

Les chaînes polypeptidiques sont décrites en commençant par le groupe amino-terminal (appelé **N-terminal**) en donnant ensuite le nom de chaque résidu, toujours avec le suffixe « yl », jusqu'au groupe carboxy-terminal (**C-terminal**).

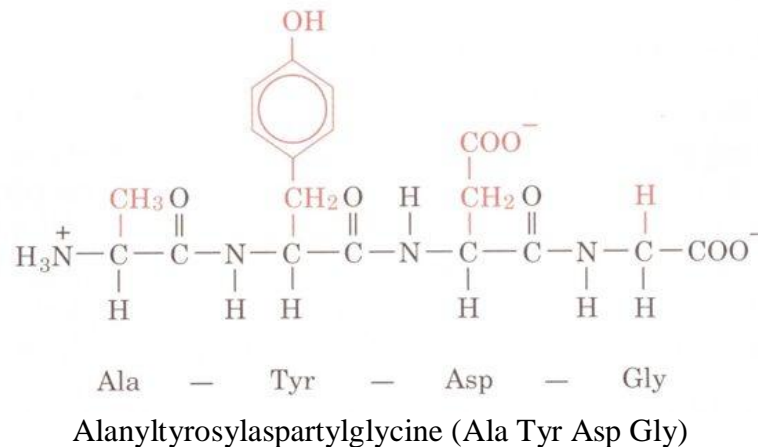


Figure 48 : enchainement des acides aminés dans un peptide.

3. Les protéines

Les acides aminés d'une chaîne protéique sont liés de manière covalente par des liaisons amides souvent appelées **liaisons peptidiques**. Pour cette raison on appelle également **polypeptides** les protéines (Petsko et Ringe, 2004).

Les protéines sont des polypeptides dans lesquelles, en plus des liaisons peptidiques unissant les aminoacides, d'autres types d'interactions interviennent pour conférer à la protéine une structure tridimensionnelle.

La taille à partir de laquelle un polypeptide est appelé *protéine* n'est pas fixée de manière stricte ; en général cette appellation est réservée aux polypeptides de masse moléculaire > 10000 et qui ne dialysent pas à travers une membrane de cellophane.

3.1. Conformation tridimensionnelle des protéines

On connaît quatre niveaux de structure protéique. Les protéines sont des polymères constitués de 20 acides aminés différents reliés par des liaisons peptidiques. Aux températures physiologiques et en solution aqueuse, les chaînes polypeptidiques des protéines se replient en une forme qui est la plupart du temps globulaire.

La séquence des différents acides aminés dans une protéine, qui est déterminée directement par la séquence des nucléotides dans le gène qui la code, constitue sa **structure primaire**. Celle-ci détermine à son tour la façon dont la protéine se replie en des structures de niveau plus complexe. La **structure secondaire** de la chaîne polypeptidique peut prendre la forme d'**hélice alpha** ou de **chaînes bêta**, formées à la suite d'interactions régulières par le biais de liaisons hydrogène entre des groupements N-H et C=O dans les parties invariantes des acides aminés du squelette polypeptidique ou chaîne principale. Dans la forme globulaire de la protéine, les éléments de l'hélice alpha ou du brin bêta ou des deux, ainsi que des boucles et des éléments de liaison dépourvus de structure secondaire, sont repliés en une **structure tertiaire**. De nombreuses protéines sont formées par l'association des chaînes repliées de plusieurs polypeptides. Ceci constitue la **structure quaternaire** d'une protéine (Petsko et Ringe, 2004).

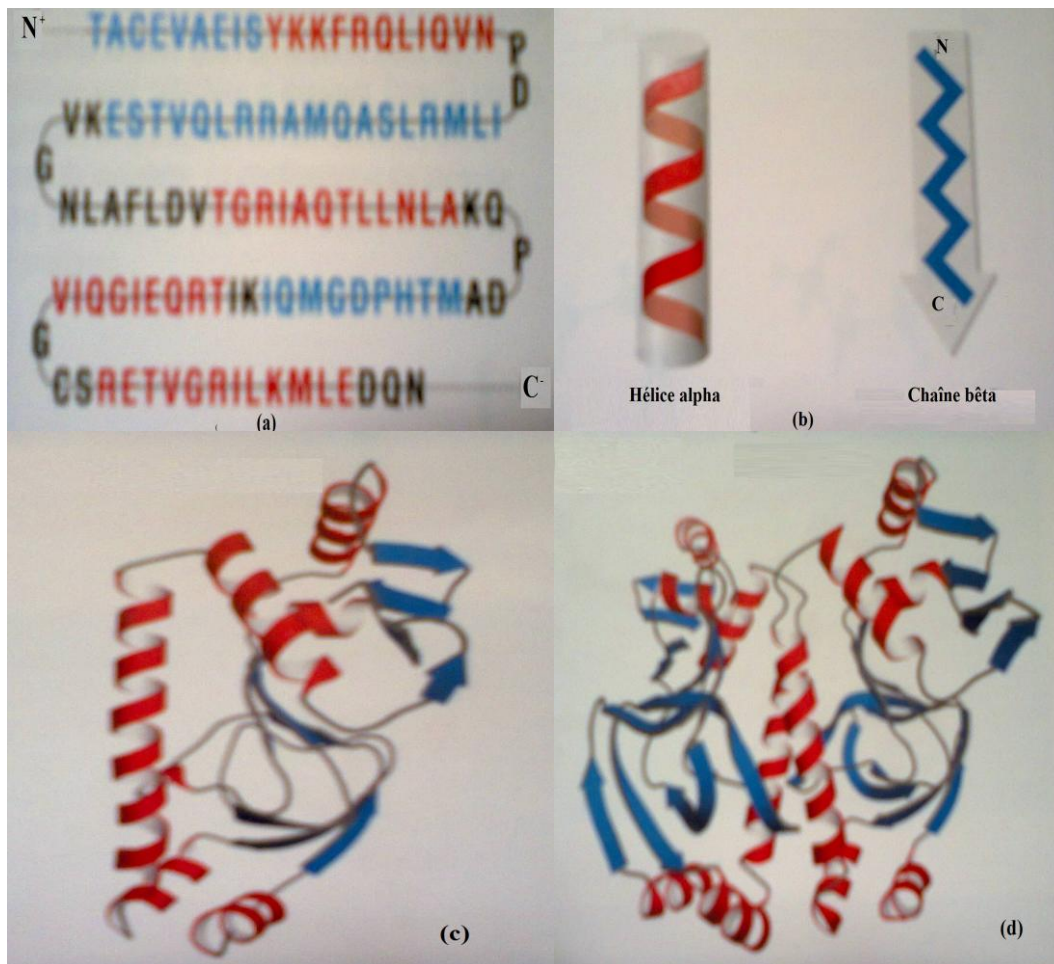


Figure 49 : niveaux de structure protéique. **(a)** : La séquence d'acides aminés d'une protéine (structure primaire) contient toute l'information **(b)** Les motifs répétés régulièrement des conformations du squelette présentant des liaisons hydrogène (structure secondaire) telles que les hélices alpha et les feuillets bêta, ainsi que **(c)** la façon dont ces éléments s'assemblent pour former la structure repliée globale de la protéine (structure tertiaire). **(d)** l'arrangement relatif de deux chaînes polypeptidiques individuelles ou plus s'appelle la structure quaternaire (Petsko et Ringe, 2004).

Pour qu'un polypeptide remplisse la fonction de protéine, il doit généralement être capable d'adopter une structure tertiaire stable (ou **repliement**) dans les conditions physiologiques (Petsko et Ringe, 2004).

Les protéines sont formées de longues chaînes polypeptidiques, dans lesquelles la séquence des aminoacides est bien déterminée ; c'est la structure primaire des protéines. Mais chaque protéine a en réalité une structure tridimensionnelle, une conformation, qui lui est propre, établie et maintenue par d'autres types de liaisons que la liaison peptidique ; on dit que la protéine **native** a une structure secondaire, tertiaire et même quaternaire dans certains cas.

3.2. Liaisons intervenant dans la structure spatiale des protéines

3.2.1. Liaison disulfure (pont disulfure)

C'est une liaison covalente (donc forte) qui s'établit entre deux résidus de cystéine appartenant soit à la même chaîne peptidique, soit à deux chaînes différentes.

3.2.2. Liaison ionique (saline)

C'est une liaison non covalente (donc plus faible) qui s'établit entre un radical chargé positivement (NH_3^+ , ou NH_2^+) et un radical chargé négativement ($-\text{COO}^-$), liant ainsi soit deux parties d'une même chaîne, soit deux chaînes différentes.

3.2.3. Liaison hydrogène

C'est une liaison non covalente qui peut s'établir entre :

- $> \text{C}=\text{O}$ et les $> \text{N}-\text{H}$ des liaisons peptidiques ;
- les radicaux des résidus d'acides aminés.

Les liaisons hydrogènes peuvent soit être intra-chaîne et maintenir la conformation hélicoïdale de la chaîne, soit permettre des interactions inter-chaînes.

3.2.4. Liaison hydrophobe

Un certain nombre d'acides aminés ont une chaîne latérale hydrophobe, non polaire, qui ne forme pas de liaison hydrogène avec les molécules d'eau. Ces chaînes latérales ont tendance à se rapprocher, permettant ainsi des interactions entre différentes parties d'une chaîne peptidique (interactions du type Van der Waals).

3.3. Structure secondaire des protéines

Trois grands types d'éléments de structure secondaire ont été définis : les hélices dont l'**hélice alpha** (α) est de loin la plus courante, les **feuilletts bêta** (β) parfois appelés **feuilletts plissés** dont il existe deux formes : les feuilletts parallèles et antiparallèles, enfin les **coudes bêta** (β) dans lesquels la chaîne subit une contrainte pour se replier en sens inverse et qui permettent un repliement compact de la chaîne polypeptidique.

La structure secondaire contribue de façon significative à la stabilisation du repliement global des protéines (Petsko et Ringe, 2004).

On distingue généralement deux types principaux de structure secondaire : l'état étiré et l'état hélicoïdal.

3.3.1. Etat étiré ou structure en feuilletts plissés

Les *protéines fibreuses*, ou scléroprotéines (souvent protéines de structure) possèdent ce type de conformation ; 2 chaînes polypeptidiques unies par des liaisons hydrogènes inter-chaînes.

3.3.2. Etat hélicoïdal ou hélice α

La chaîne polypeptidique est maintenue dans cette configuration hélicoïdale grâce à des liaisons hydrogènes intra-chaîne. Les chaînes latérales sont dirigées vers l'extérieur et peuvent réagir entre elles ou avec le milieu.

3.3.3. Pelote statistique

Il s'agit d'une structure non ordonnée, contrairement aux deux états précédents. La chaîne peptidique n'a pas de forme géométrique régulière dans l'espace.

3.3.4. Coude β

C'est une structure particulière impliquant 4 résidus d'aminoacides ; les carbones α sont numérotés 1,2,3,4. Une liaison hydrogène se forme entre le groupement CO du 1^{er} résidu et le groupement NH du 4^{ème}.

3.4. Structure tertiaire des protéines

Dans une protéine pliée, les éléments de structure secondaire se replient et se stabilisent en une forme compacte à l'état voisin d'un solide, grâce aux interactions faibles impliquant à la fois des groupements polaires et non polaires. La forme compacte repliée qui en résulte s'appelle la **structure tertiaire** (Petsko et Ringe, 2004).

Les **protéines globulaires** ou **sphéroprotéines** auxquelles appartiennent la plupart des protéines biologiquement actives (enzymes en particulier), sont plus compactes que les précédentes. Elles peuvent être constituées de plusieurs chaînes, ou ne comporter qu'une seule chaîne polypeptidique ayant par endroit des zones en hélice α et par endroit des zones de courbures et de repliements moins réguliers.

La structure tertiaire a une importance capitale pour l'activité biologique des protéines. Des résidus d'aminoacides très éloignés les uns des autres dans la séquence peuvent se trouver très proches en raison des repliements et former ainsi des régions indispensables au fonctionnement de la protéine, tel que les **sites actifs** des enzymes.

3.5. Structure quaternaire des protéines

De nombreuses s'auto-associent par groupe de deux à six (ou plus) chaînes polypeptidiques. Elles peuvent également s'associer avec d'autres protéines non apparentées pour donner une espèce mixte. Les assemblages protéiques constitués de plusieurs chaînes polypeptidiques s'appellent des **oligomères** et les chaînes individuelles de ceux-ci, des **monomères** ou des sous-unités (Petsko et Ringe, 2004).

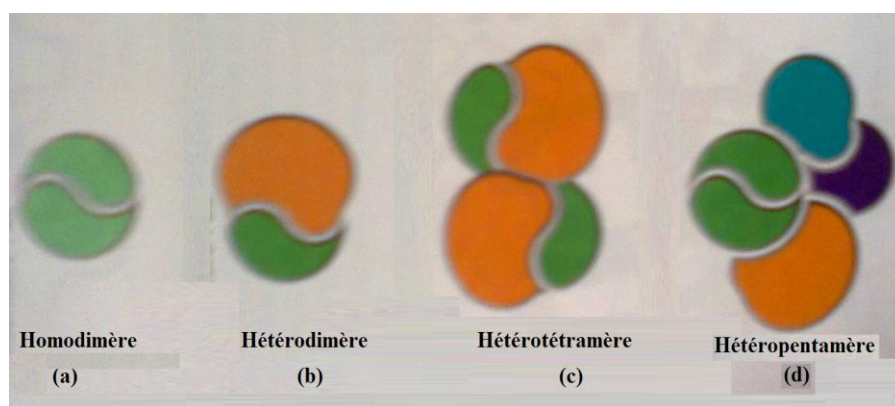


Figure 50 : des représentations schématiques de différents types d'oligomères (Petsko et Ringe, 2004).

Plusieurs chaînes polypeptidiques peuvent s'associer de manière spécifique. Dans certains cas, la structure quaternaire résulte de l'assemblage de sous-unités peptidiques *identiques*, dans d'autres cas de sous-unités *différentes*.

Exemples :

- l'hémoglobine est formée de 4 sous-unités, chacune a une structure tertiaire semblable à celle présentée dans la figure ;
 - beaucoup d'enzymes sont formées de sous unités dont la structure et le rôle sont très différents.
- Enfin, la notion de structure quaternaire peut être étendue aux hétéroprotéines, formées de l'association de sous-unités protéiques et non protéiques.

3.6. Classification des protéines

Plusieurs types de classifications ont été proposés :

3.6.1. Classification en fonction de la forme des molécules

➤ Protéines fibreuses (ou scléroprotéines)

Constituées de fibres ou de fibrilles et sont pratiquement insolubles.

Exemples : la *fibroïne* de la soie, les *collagènes* des tissus conjonctifs, cartilages et tendons, les *kératines* de la peau et des phanères (cheveux, poils, ongles, etc.).

➤ Protéines globulaires (ou sphéroprotéines)

Elles ont une forme sphérique ou ovoïde, en générale plus facilement solubles.

Exemples : les albumines, les globulines.

3.6.2. Classification en fonction de la solubilité

- **Les albumines** : solubles même dans l'eau distillée.
- **Les globulines** : insolubles dans l'eau pure, mais solubles dans les solutions salines diluées. Ce sont souvent des glycoprotéines et des lipoprotéines.
- **Les protamines et les histones** : solubles de taille relativement petite. On les trouve liées aux acides désoxyribonucléiques dans les noyaux des cellules.
- **Les globines** : constituent la partie protéique des hémoglobines et des myoglobines.
- **Les prolamines et glutélines** : protéines végétales, insolubles dans l'eau mais solubles dans les acides et bases diluées.
- **les scléroprotéines** : insolubles dans l'eau et dans les solutions salines, acides ou alcalines diluées.
- **Les protéines fibrillaires solubles** : protéines constituant les fibrilles dans les cellules musculaires, ou les microtubules du cytosquelette. Les fibrilles des cellules musculaires contiennent quatre types de protéines, appelées *protéines contractiles* : *actine*, *myosine*, *troponine*, *tropomyosine*.

A l'intérieur des autres cellules, on trouve des organisations similaires qui constituent le cytosquelette grâce à une protéine, *la tubuline*, capable de se polymériser en microtubules.

3.6.3. Classification en fonction de la composition

On distingue deux grands groupes :

- **Les holoprotéines** : qui ne sont constitués que d'acides aminés ;
- **Les hétéroprotéines** : constituées d'une ou plusieurs chaînes polypeptidiques et d'une partie non protéique, appelée *groupement prosthétique* lié de manière covalente. On distingue : les phosphoprotéines, les glycoprotéines, les chromoprotéines.