

3.5. Fonctions des protéines

Les protéines participent à de nombreuses fonctions spécifiques et spécialisées dans l'organisme. Les plus importantes fonctions sont énumérées dans le tableau 1.

Tab.1 : Principales fonctions des protéines

N°	Fonctions	Exemples de protéines
1	Structure	Collagène, kératine ...
	Motilité/contraction/élasticité	Myosine, actine, élastine...
2	Transport	Hémoglobine, albumine... (dans le sang)
		Transmembranaire
3	Catalyse des réactions chimiques	Enzymes
4	Transcription	Facteurs de transcription ...
5	Réception (fixation) des ligands	Hormones protéiques, neurotransmetteurs, cytokines...
6	Défense	Anticorps
7	Communication/régulation	Hormones protéiques
8	Coagulation du sang	Fibrinogènes
9	Structuration des protéines	Chaperons
10	Stockage	Ferritine, caséine, ovalbumine

3.5.1. Protéines et structure des cellules et des tissus

Les protéines fibreuses constituent l'élément de base de la structure des cellules et des tissus. Elles sont responsables de la forme, de l'élasticité et de la résistance aux conditions physiques et chimiques du milieu. Elles fournissent donc le soutien mécanique aux cellules et aux tissus. Les protéines du cytosquelette, des muscles, le collagène, la kératine... etc. sont les protéines les plus connues dans cette catégorie.

1* Collagène: c'est la protéine la plus abondante chez les vertébrés (25% des protéines totales), d'ailleurs, c'est le constituant majeur du tissu conjonctif et par conséquent il va se trouver dans la peau, les tendons, les ligaments, les cartilages et les os. Le collagène et l'élastine sont des constituants majeurs de la matrice extracellulaire, et participent à la formation des fibres des tendons et des ligaments. Le collagène dermique avec l'élastine, participent à la résistance, l'élasticité et la souplesse de la peau.

Le monomère du collagène est le **tropocollagène**, une protéine constituée de 3 longues chaînes polypeptidiques d'environ 1000 résidus aminés (variable selon le type du collagène I, II, III... etc.), disposées en hélice gauche de 3 chaînes. Une fois dans le milieu extracellulaire, ces monomères se polymérisent dans la matrice extracellulaire, en

fibrilles primaires de 10 à 50 nm de diamètre (**Fig. 20**). Ces fibrilles s'associent en fibres de 200 à 2000 nm de diamètre. Les grosses fibres de 3000 à 5000 nm, peuvent se transformer en gélatine par chauffage, d'où le terme **collagène** (qui signifie initialement colle). Les fibres peuvent se regrouper en faisceaux pour donner les tendons, les ligaments, les faisceaux conjonctifs ... etc.

2* Kératine: c'est l'exemple-type de protéines fibreuses. Elle se trouve dans les couches supérieures de l'épiderme, les cheveux, les poils, les ongles, les écailles, les sabots, les cornes, les plumes etc. Nos cheveux contiennent 95% de kératine. Cette protéine est riche en acides aminés soufrés (cystéine), ce qui lui permet d'établir des ponts disulfure **intermoléculaires** qui la rendent extrêmement stable et résistante. Sa richesse en hélice α lui permet de former les filaments. C'est une protéine capable de protéger l'organisme contre l'environnement extérieur.

3* Elastines: ce sont des protéines fibreuses insolubles, très riches en acides aminés hydrophobes (> 90%) particulièrement (Gly, Pro, Ala, Val, Phe, Leu, Ile). Les aa polaires tels que, Asp, Glu, Lys, Arg ne représentent que 5% de sa composition. Les élastines sont responsables de l'élasticité des tissus.

Les fibrilles des élastines s'entrecroisent avec les fibres de collagènes pour donner une structure tridimensionnelle bien serrée. Elles sont solides et élastiques ce qui leur permet de renforcer le ciment intercellulaire.

La tropoélastine, est le précurseur soluble de l'élastine, elle est constituée d'une seule chaîne polypeptidique comprenant environ 800 résidus aminés dont la séquence a été partiellement élucidée. Sous l'action de la lysyl-oxydase, certains résidus lysine de la tropoélastine vont subir une désamination oxydative, suivie d'une série de condensations successives non enzymatiques, conduisant à la formation de la **desmosine** ou isodesmosine. La desmosine qui joue le rôle d'agent réticulant (**Fig. 21**) assure les liaisons **intercaténares** spécifiques qui relient 2 chaînes polypeptidiques de tropoélastine (rôle analogue à celui des ponts S-S, mais avec plus de flexibilité et de rigidité), ce qui donne une élastine rigide et flexible.

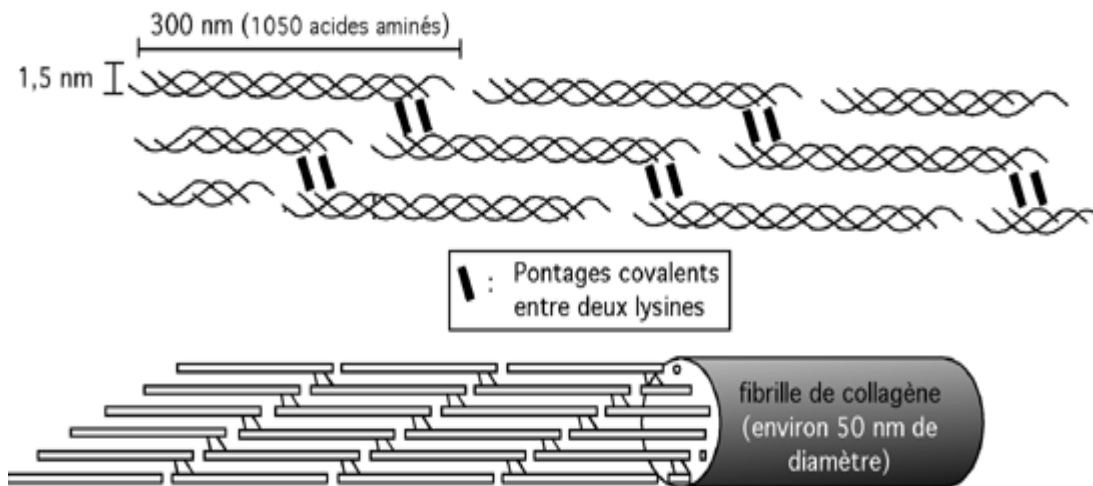


Fig. 20: Structure du collagène

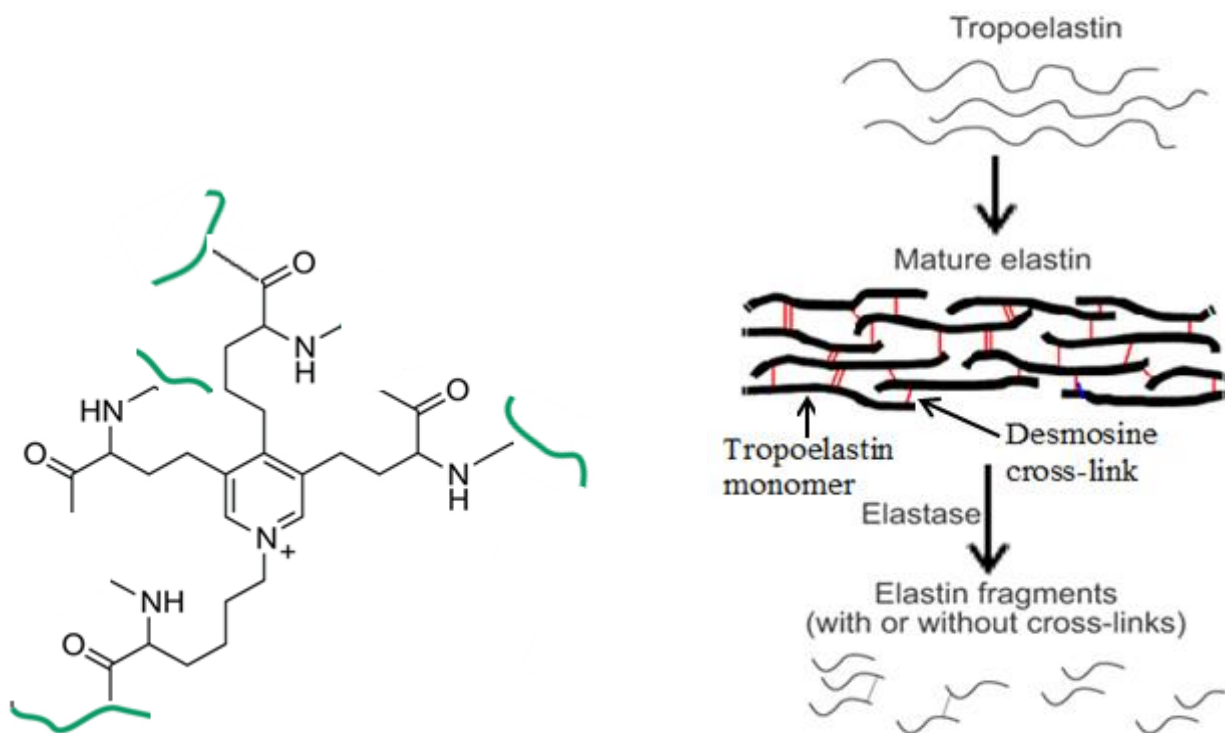


Fig. 21: (a) Structure de la desmosine (tetralysine) avec les 4 liaisons qu'elle peut établir entre les chaînes du tropoélastine. (b) Dégradation du tropoélastine en fragments d'élastine.

4* Myosine et Actine: elles assurent la structure, la contraction des muscles et la mobilité de certains cellules et tissus (flagelles). Elles sont indirectement responsables de la contraction musculaire. En effet, la myosine s'associe à l'actine pour donner l'actomyosine, dont les filaments sont responsables de la contraction musculaire.

3.5.2. Protéines et transport

Plusieurs protéines possèdent la fonction de transport et assurent ainsi le transfert de différentes molécules et ions dans les cellules et en dehors des cellules. Ainsi, dans le sang, l'hémoglobine transporte l'oxygène et la transferrine transporte le fer, et l'albumine transporte les lipides. Sans oublier le rôle joué par les nombreuses protéines membranaires telles que les perméases, les ATPases des transporteurs et des co-transporteurs et ainsi de suite.

Le transport transmembranaire actif est assuré par des transporteurs (**Fig. 22**), qui exigent de l'énergie pour assurer leur activité. Cependant, le transport passif qui n'exige pas d'énergie se fait par simple diffusion ou par diffusion facilitée, cette dernière nécessite l'intervention de protéines transmembranaires. Le transport d'électrons est assuré par les enzymes de la chaîne respiratoire et de la photosynthèse.

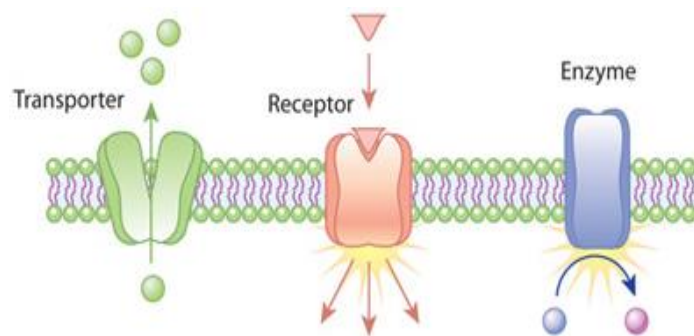


Fig. 22: Exemples d'action de protéines transmembranaires. Certaines protéines transportent une molécule d'un côté de la membrane plasmique vers l'autre côté. D'autres peuvent fixer une molécule extracellulaire, activant ainsi un processus intracellulaire. D'autres, (enzymes membranaires) jouent le même rôle qu'au niveau du cytoplasme.

3.5.3. Protéines et catalyse enzymatique

Un grand nombre de protéines de la cellule sont des enzymes qui catalysent de manière très spécifique des réactions chimiques (formation ou rupture d'une liaison covalente). Dans les conditions physiologiques, les réactions enzymatiques sont hautement spécialisées et extrêmement rapides, une réaction enzymatique pourrait être 10^{10} (10^6 à 10^{14}) fois plus efficace et plus rapide que la même réaction catalysée chimiquement. Thermodynamiquement, l'enzyme est une substance qui peut abaisser l'énergie d'activation d'une réaction chimique et par conséquent augmenter la probabilité de la réaction d'une part et d'accélérer fortement la vitesse de réaction, bien

sûr en faisant passer aux substrats la barrière d'énergie. A la fin de la réaction, l'enzyme reste inchangée et par conséquent elle peut participer à des nouvelles réactions.

Toutes les réactions métaboliques qui participent au développement et au bon fonctionnement de l'organisme font intervenir des enzymes à différents stades de leur progression. L'enzyme est un catalyseur très électif et très spécifique de nature protéique, qui agit en un point bien précis de la chaîne métabolique. Une enzyme ne catalyse qu'un seul type de réaction (hydrolyse, méthylation, oxydation, transfert ...etc.) d'où leur classification fonctionnelle (**Tab.1**) et n'agit généralement que sur une seule substance dite substrat (glucose, lactose...), l'hexokinase phosphoryle le D glucose mais jamais son isomère L-glucose. Des fois ce n'est pas un composé mais une classe de composés, comme par exemple les β -galactosidases qui agissent sur la **β -galactosides** mais pas sur les **β -glucosides** (ces 2 classes ne diffèrent que par la position du OH en C4), donc les enzymes sont si spécialisées qu'elles font la différence entre les isomères.

Le dysfonctionnement d'une ou de plusieurs enzymes d'une voie métabolique risque de générer des pathologies métaboliques.

Tab.1: Quelques classes fonctionnelles des enzymes

N°	Enzymes	Réactions catalysées (à compléter en TD)
01	Isomérasés	
02	Oxydo-réductases	
03	Phosphatases	
04	Kinases	
05	ATPases	
06	Protéases	
07	Synthétases	
08	Nucléases	
09	Lipases	
10	Hydrolases	
11	Transférases	
12	Polymérasés	

3.5.4. Protéines et transcription

La transcription ne peut avoir lieu en absence des protéines, qui interviennent en grand nombre pour agir à différents niveaux et de différentes manières afin d'assurer la progression et la régulation du processus de transcription et de garantir la fidélité du mécanisme. En se fixant sur des sites bien déterminés sur le brin d'ADN, les protéines régulatrices peuvent avoir un effet activateur (induction) ou inhibiteur (répression).

Les facteurs de transcription généraux et spécifiques et les différents régulateurs de la transcription sont tous de nature protéique (cf régulation de l'expression génique S3). Naturellement, en absence de ces protéines, les cellules eucaryotes ne peuvent faire ni correctement ni efficacement une transcription. D'ailleurs ce sont les protéines qui font la différence réelle entre les différents types de cellules d'un organisme (hépatocytes, kératinocytes, lymphocytes...etc.).

3.5.5. Chaperons et repliement des polypeptides

Malgré qu'une chaîne polypeptidique puisse se replier dans sa bonne conformation sans aucune aide externe, le repliement des protéines dans la cellule est souvent assisté par des protéines spéciales dites chaperons. Les chaperons se lient à des chaînes partiellement repliées pour les maintenir repliées le long du processus de repliement qui devrait être le plus favorable du point de vue énergétique, c.à.d., qui donne la conformation dont l'énergie libre est la plus faible (minimale). Les chaperons sont des **protéines** dont la fonction principale est de faciliter et de garantir un bon repliement d'une part et d'assurer leur désagrégation d'autre part.

Les chaperons augmentent le rendement de repliement mais ne modifient jamais la vitesse de repliement, ils ne sont pas des catalyseurs du repliement. En fait, ils assistent seulement le repliement de certaines protéines pour garantir la qualité de la conformation protéique et empêcher les protéines nouvellement formées d'interagir avec de mauvais partenaires. Si la structure primaire dicte la structure tridimensionnelle de la protéine, les chaperons sont les garants du bon repliement.

3.5.6. Communication et régulation (rôle des hormones)

Certaines hormones sont de nature **protéique**. Elles jouent le rôle de messagers chimiques dans notre organisme. Secrétées par les glandes endocrines, elles atteignent toutes les parties du corps via le sang pour stimuler des cellules bien ciblées. Ces

activations permettent de réguler et de contrôler certains processus importants et par conséquent, réguler les fonctions de l'organisme. L'exemple type est Insuline/glucagon qui contrôle le taux de glucose dans le sang, la calcitonine (produite par la thyroïde) régule le taux de calcium, Le NGF (*Nerve Growth Factor*) stimule la croissance des axones de certaines cellules nerveuses, le EGF (*Epidermal Growth Factor*) stimule la croissance et la division des cellules épithéliales.

* Notre corps sécrète environ 50 hormones différentes.

3.5.7. Protéines et défense immunitaire

Notre organisme pourrait rencontrer des milliers d'antigènes et par conséquent, il devrait être capable d'en fabriquer autant d'anticorps, pour se protéger contre ces éléments étrangers nuisibles. La défense immunitaire est un ensemble de mécanismes très complexes provenant de deux systèmes coordonnés et bien régulés (immunité humorale et immunité cellulaire) qui font intervenir des cellules hautement différenciées (lymphocytes B et lymphocytes T) et des **protéines hautement spécialisées**, qui se chargent de la reconnaissance de l'intrus, de l'activation, de la coordination et de la régulation des mécanismes d'élimination. Toute réponse immunitaire est fondée sur la reconnaissance stéréospécifique de l'antigène (non-soi) par des protéines spécialisées appartenant soit au système humoral ou cellulaire. En effet, des récepteurs membranaires capables de reconnaître spécifiquement l'antigène sont portés par les *lymphocytes B*, qui après activation sécrètent des immunoglobulines (glycoprotéines) solubles dans le sang et la lymphe, qui forment un complexe avec l'antigène. Ce complexe sera éliminé par phagocytose. Les *lymphocytes T* portent aussi des protéines réceptrices qui reconnaissent des fragments d'antigène présentés à la surface d'une cellule par une protéine du complexe d'histocompatibilité.

Les récepteurs des lymphocytes B et T sont des protéines intégrales formés de domaines, dont celui de l'extrémité N-terminale des chaînes adopte le repliement immunoglobulinique, formé de 2 feuillets plissés β assemblé en un core rigide. Certains brins β sont reliés par 3 boucles très variables qui définissent le site de reconnaissance et de liaison de l'antigène (**Fig.23**).

Un lymphocyte B parmi tous les autres, possède à sa surface un récepteur protéique, qui est une immunoglobuline membranaire capable de reconnaître spécifiquement une région de l'antigène, dite épitope ou déterminant antigénique.

La rencontre du récepteur et de l'antigène active le lymphocyte B qui se différencie et prolifère pour donner un clone de plasmocytes. La transduction des signaux nécessaires à l'activation des lymphocytes B et à l'expression des immunoglobulines fait intervenir des protéines transmembranaires dites CD79.

Lors de la réponse primaire, les plasmocytes synthétisent et sécrètent une IgM qui reconnaît le même épitope que l'immunoglobuline membranaire, cette IgM est capable de se complexer à l'épitope de l'antigène. Lors de la réponse secondaire, le clone synthétise et secrète des IgG, IgA, IgD ou IgE qui reconnaissent tous le même épitope. La spécificité de la réaction antigène-anticorps joue un rôle primordial dans la réponse immunitaire humorale.

Les immunoglobulines (anticorps) sont formées d'une unité de base constituée de deux chaînes identiques lourdes (**Heavy**) de 50 kD chacune et de deux chaînes identiques légères (**Light**) de 25 kD chacune. Ces chaînes sont reliées entre elles par des ponts disulfures. Ces quatre chaînes forment une structure en Y (**Fig. 23**). Chaque chaîne légère est constituée d'une région constante et d'une région variable. Cependant, les chaînes lourdes sont constituées d'une région variable et de 3 ou 4 régions constantes (selon l'isotype).

Les domaines N-terminaux des chaînes H et L ont des séquences très variables qui diffèrent d'une immunoglobuline à l'autre, particulièrement au niveau des 3 segments dénommés CD1, CD2 et CD3 (Complementarity Determining Region) qui déterminent la spécificité de chaque immunoglobuline

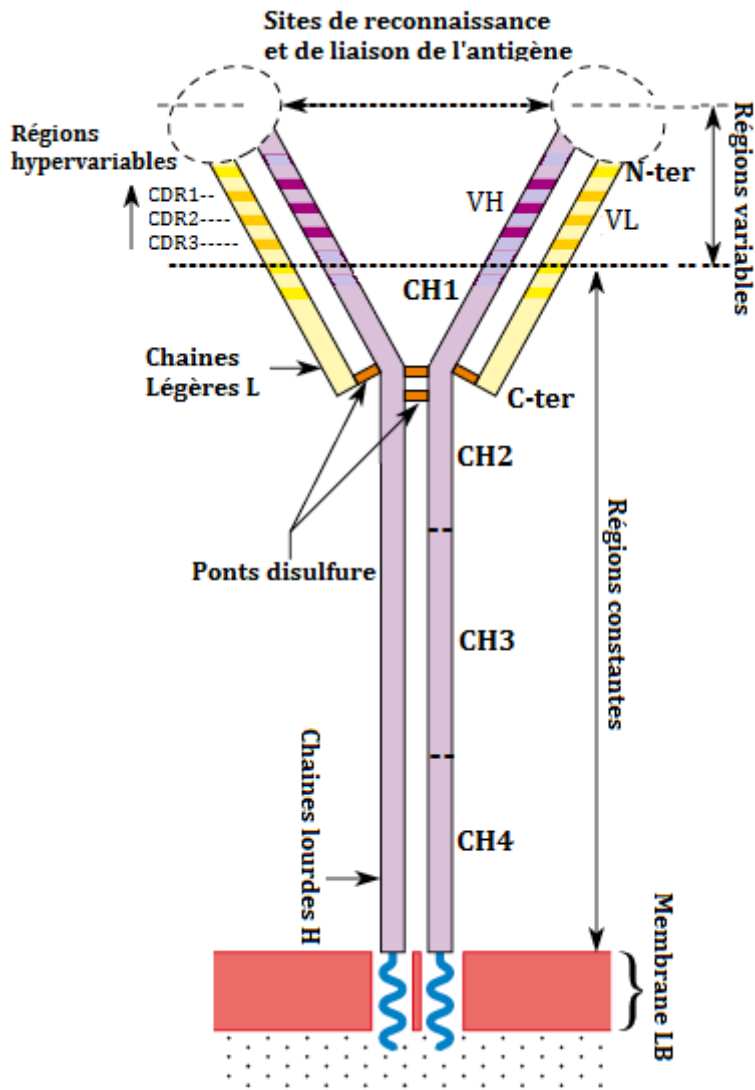


Fig. 23: Schématisation des différents éléments d'un anticorps. CH= chaîne lourde constante, CL = chaîne légère constante, VL = chaîne légère variable, VH = chaîne lourde variable. LB = lymphocyte B. Le domaine CH4 n'existe que dans les IgM et IgE.

3.5.8. Fixation/liaison (récepteurs)

Les récepteurs sont des **protéines** capables de fixer un **ligand** (molécule ou macromolécule). Cette fonction est fondamentale car elle est à l'origine de toutes les autres fonctions biochimiques.

Les récepteurs membranaires des molécules de signalisation (hormones, neurotransmetteurs, cytokines ... etc.) sont des **protéines**, qui après liaison avec leur ligand génèrent un signal transmembranaire, soit en activant une enzyme liée à la membrane (adénylate cyclase) modifiant alors un médiateur intracellulaire (AMP cyclique), soit en modifiant la perméabilité de canaux ioniques, permettant ainsi le passage des éléments.

Les molécules de signalisation peuvent être hydrophobes, comme les stéroïdes qui traversent les membranes pour activer leur récepteur intracytoplasmique ou hydrophiles, comme les neurotransmetteurs et la plupart des hormones, activant alors des récepteurs à la surface membranaire.

3.5.9. Protéines et coagulation du sang

Le fibrinogène est la **protéine** responsable de la coagulation du sang, il est converti grâce à l'action de la thrombine, en fibrine, qui s'agglutine pour former un caillot.

3.5.10. Protéines à fonction spécifique et particulière

Les différents êtres vivants produisent des protéines spécifiques et hautement spécialisées, qui jouent des rôles particuliers. A titre d'exemple, on peut citer les protéines anti-gel (AFP= *Anti Freeze Proteins*) retrouvées chez les poissons de l'Arctique et de l'Antarctique (eau à -1°C) qui empêchent leur sang de congeler ; la protéine fluorescente verte (GFP –*Green Fluorescent Protein*) produite par une méduse de l'océan pacifique (*Aequorea victoria*) émet une lumière verte ; les protéines colle produites par les moules et qui leur permettent de s'accrocher aux rochers et aux coques des bateaux, même sous l'eau ... etc.

3.5.11. Protéines et stockage

Certaines protéines représentent la réserve en certains éléments bien déterminés. A titre d'exemple on peut citer la ferritine, une petite protéine qui fixe le fer dans le foie et en faire une réserve, la caséine et l'ovalbumine représentent des sources d'acides aminés...etc.