

UE1 : Biomolécules (1) : Acides aminés et protéines

Chapitre 5 :

Les modifications post-traductionnelles

Professeur Michel SEVE

Année universitaire 2011/2012

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

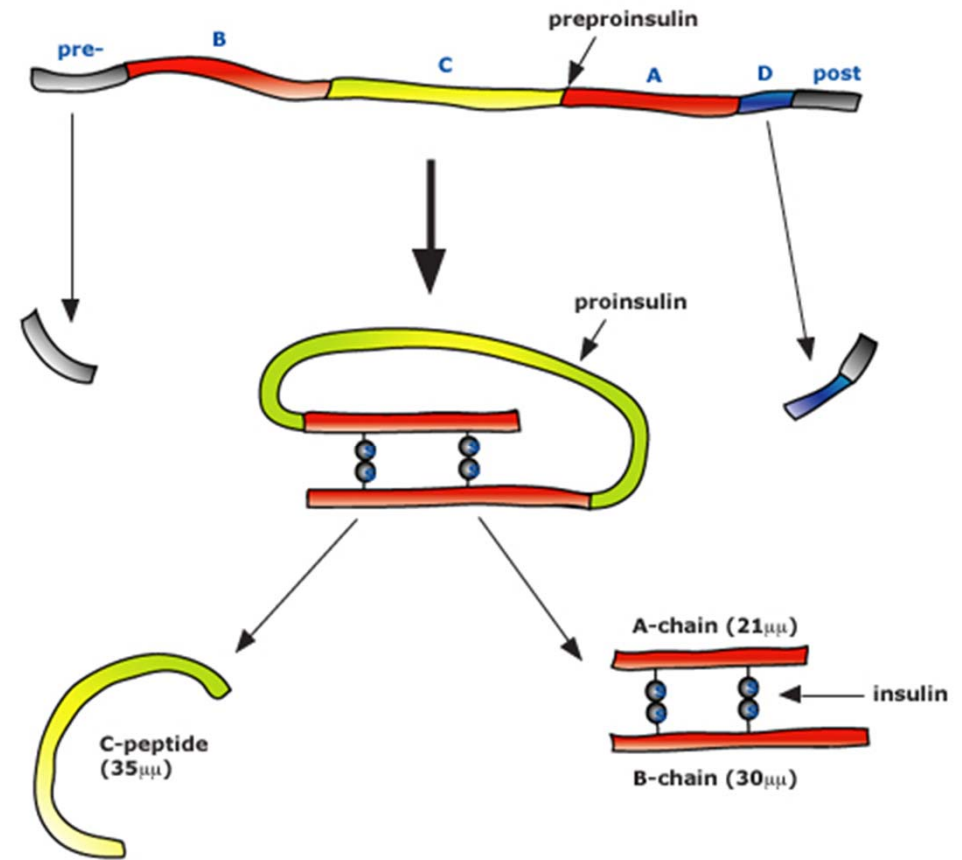
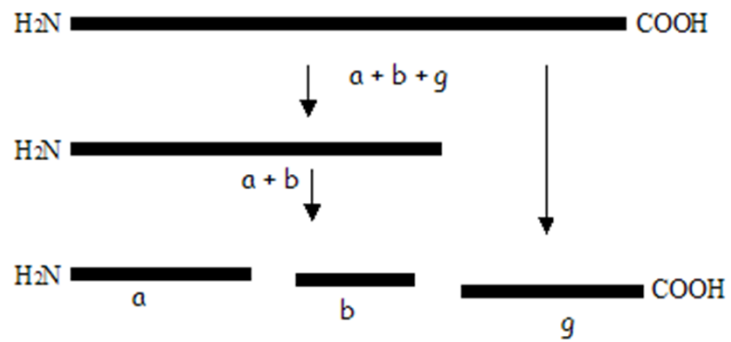
Modifications post-traductionnelles des protéines – définitions

- La production de protéines par la cellule ne consiste pas seulement en une traduction de la séquence d'acide nucléique.
- Modifications chimiques ou biologiques intervenant après l'étape de polymérisation des acides aminés par le ribosome.
- Les modifications post-traductionnelles:
 - Permettent des modifications d'activité (inhibition, activation)
 - Ce sont des réactions catalysées la plupart du temps par des enzymes

Modifications post-traductionnelles majeures

1. Clivage de chaîne polypeptidique
2. Élimination d'acides aminés (Méthionine)
3. Acétylation, hydroxylation, biotinylation, sulfonation d'acides aminés
4. Glutamylatation et glycylation
5. Ubiquitinylation
6. Formation de ponts covalents
7. Ancrage lipidique
8. Glycosylations
9. Phosphorylation
10. Modifications accidentelles

1. Clivage de chaîne polypeptidique



Exemple: l'insuline

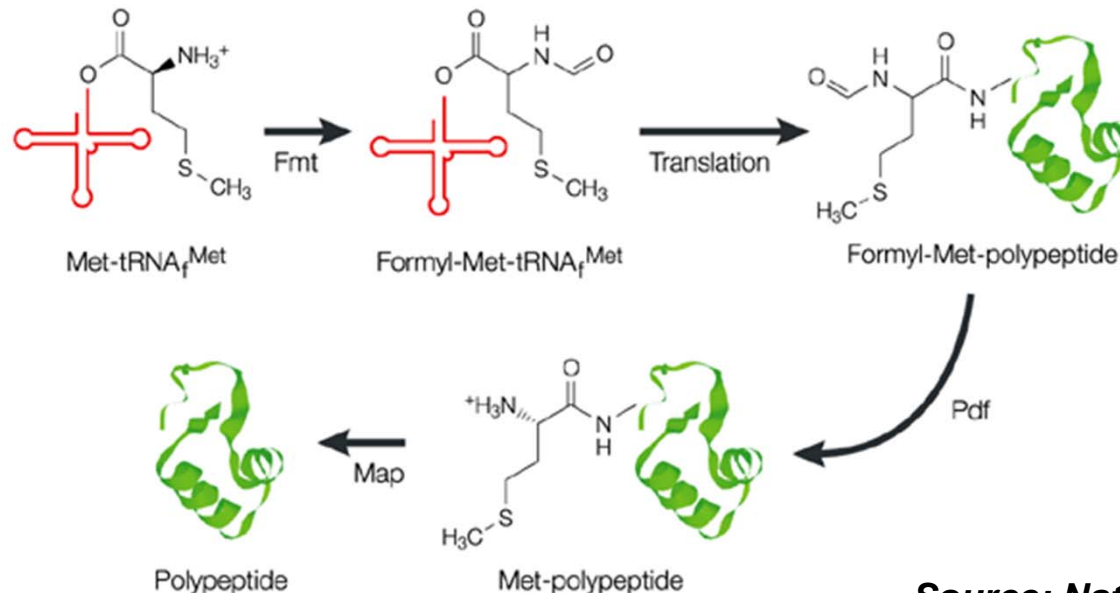
2. Elimination de la méthionine

- Groupement formyl de la méthionine 1 (Nt) est pratiquement toujours enlevé chez les procaryotes

- enzyme: deformylase (PDF)

N-formyl-L-methionine + H₂O = formate + methionyl peptide

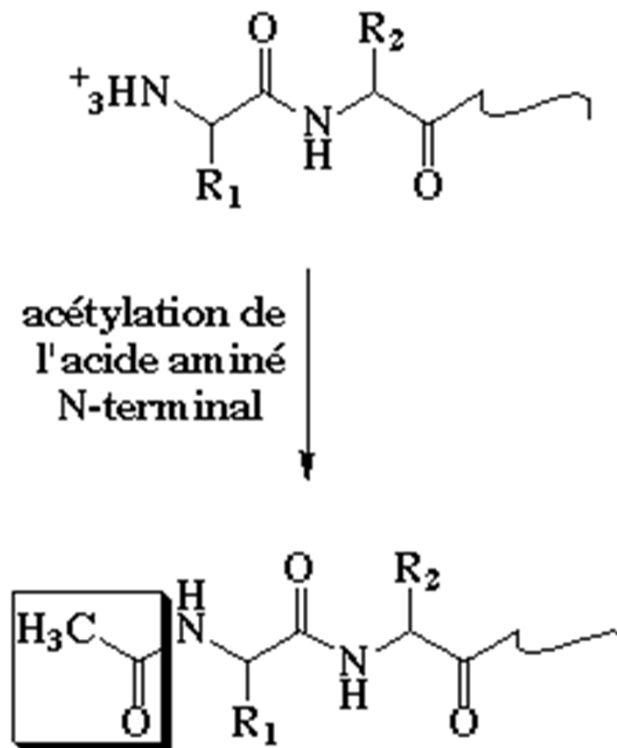
- 50% des protéines des cellules procaryotes et eucaryotes ont la MET1 enlevée par l'enzyme Met-aminopeptidase (MAP), liée au ribosome.
- Enzyme saturable, inactive dans les corps d'inclusion.
- Aboutit à un mélange de protéines avec et sans MET1



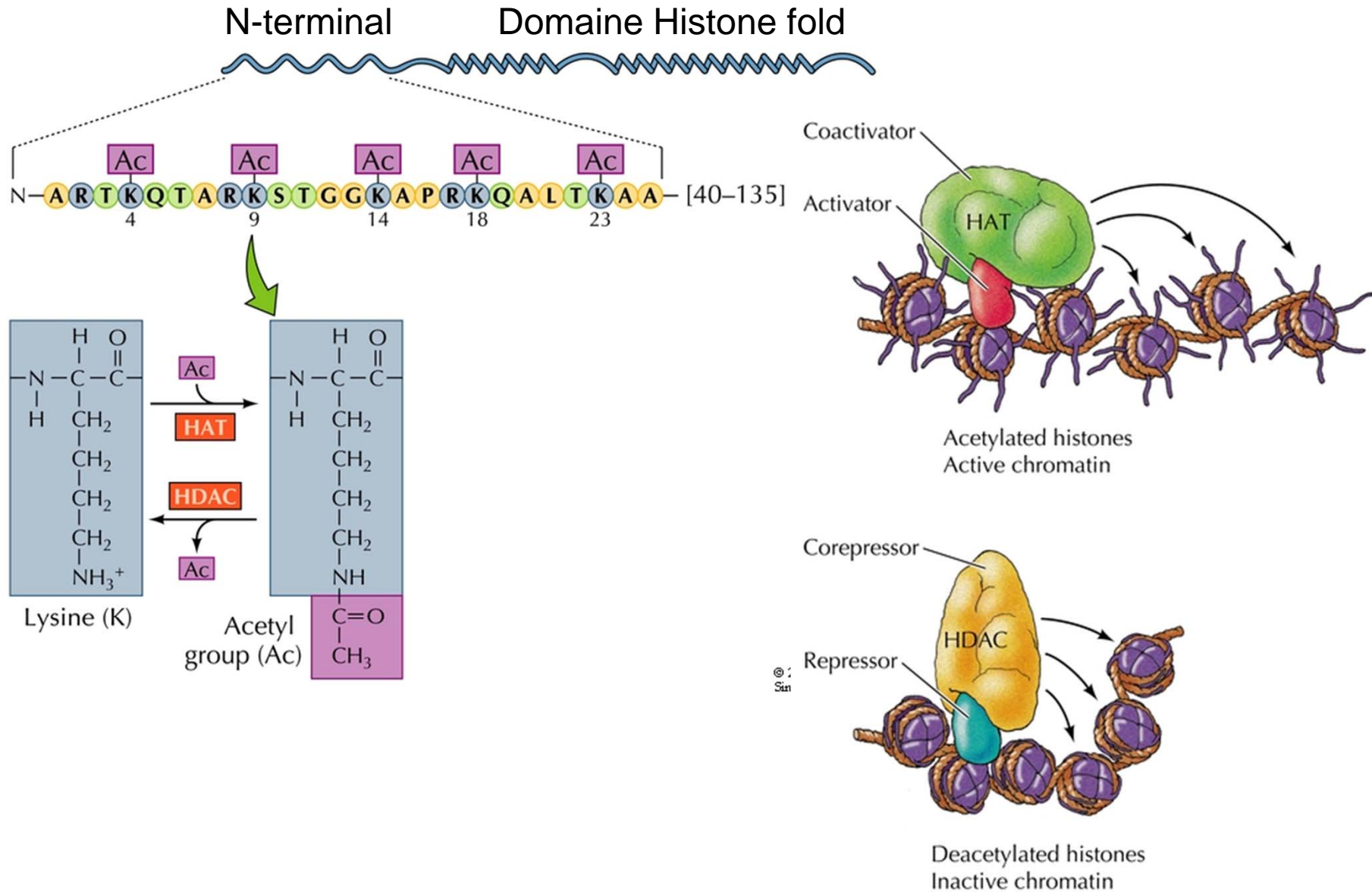
Source: Nature review / Genetics

3.1 Acétylations

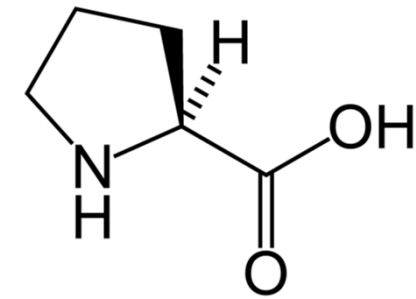
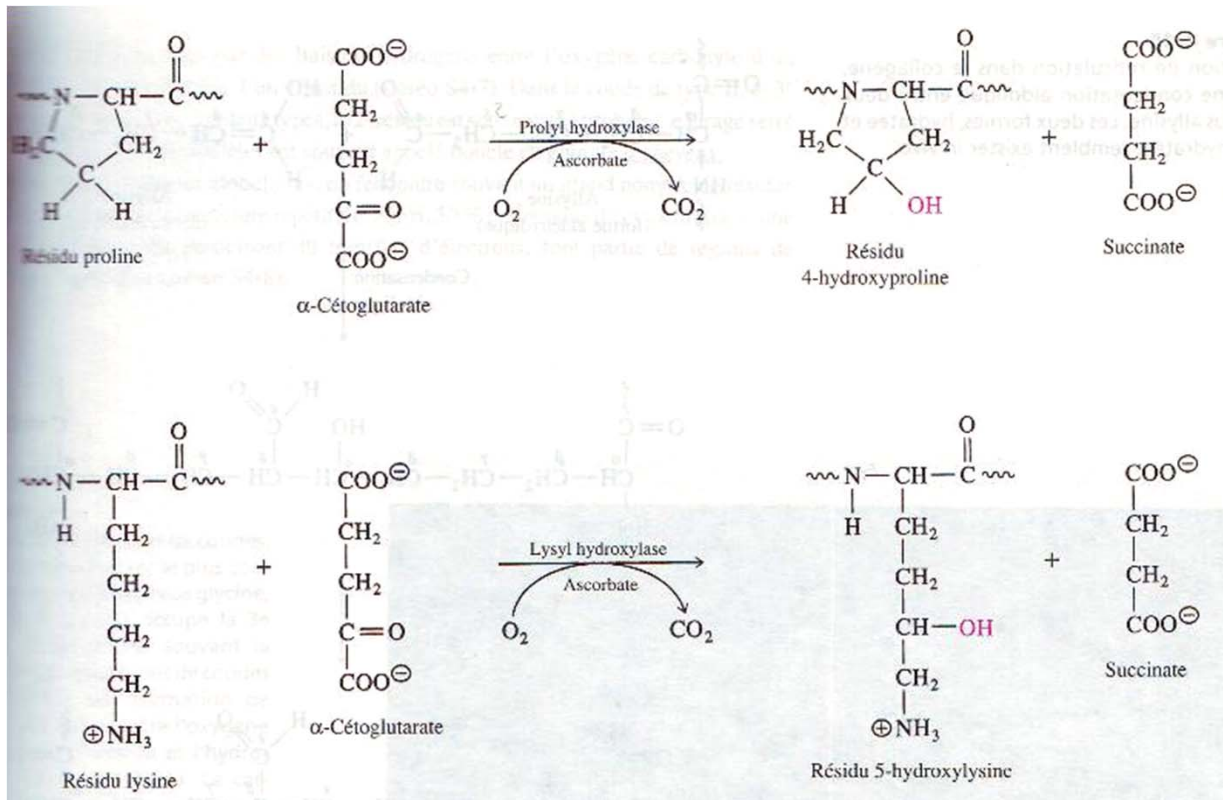
- Environ 100 protéines cytoplasmiques ont un N-terminal acétylé
- La réaction est catalysée par des N α -acétyl transférase à partir d'acétyl-CoA comme donneur d'acétyl
- Acétylation en présence ou non du résidu MET1
- Importance de la nature des premiers acides aminés, mais difficulté de trouver une règle.



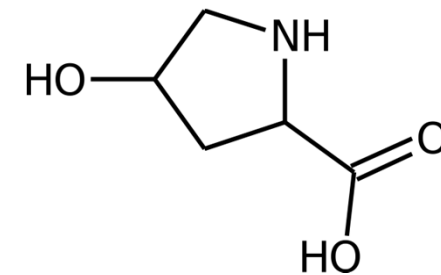
Acétylation des histones et effet biologique



3.2 Hydroxylation des prolines et Lysine

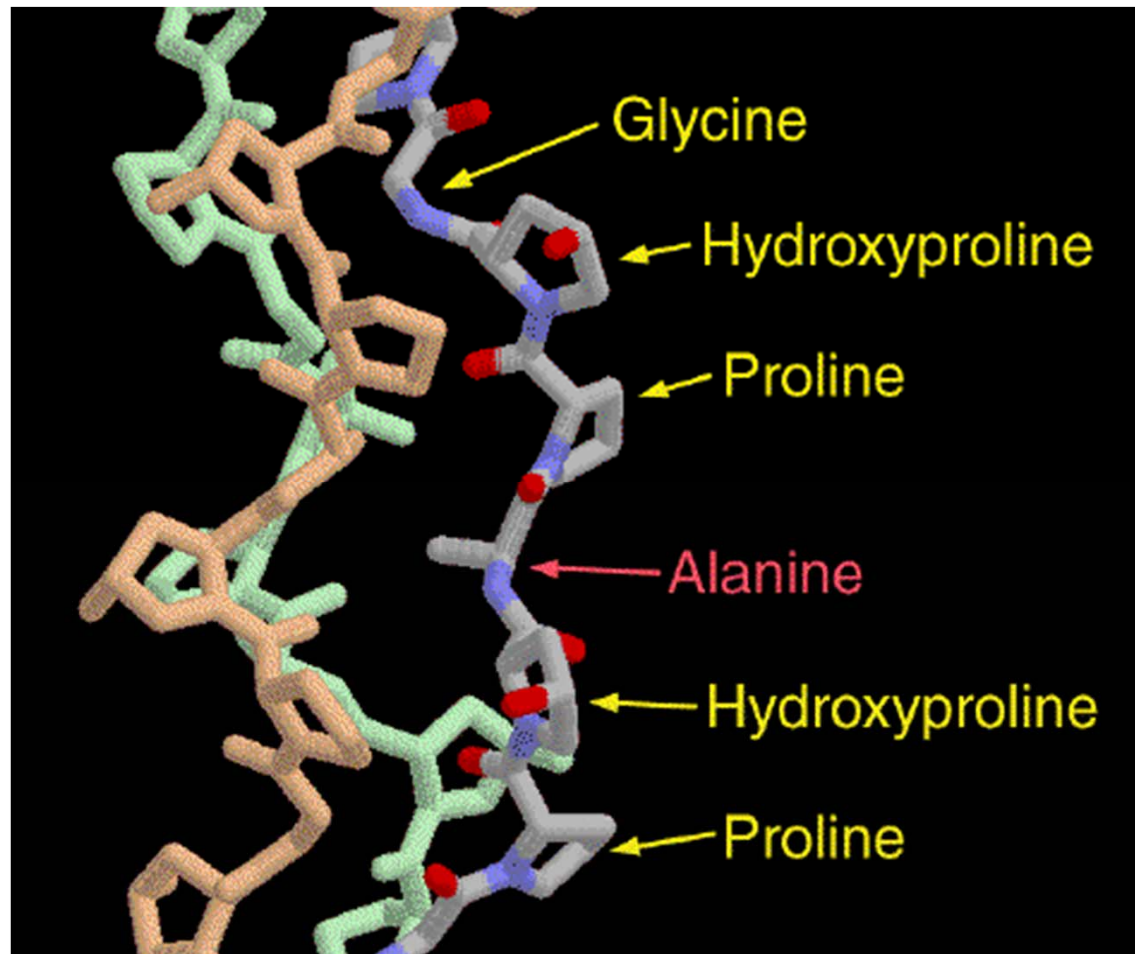


Proline

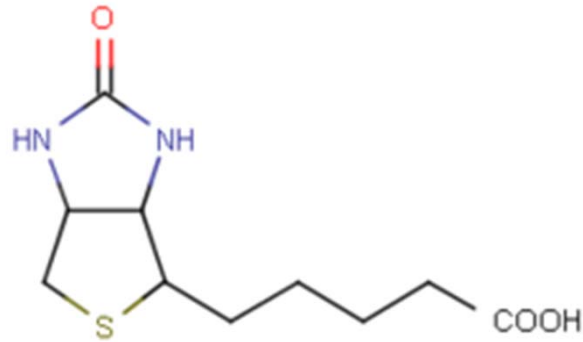


HydroxyProline

Structure du collagène

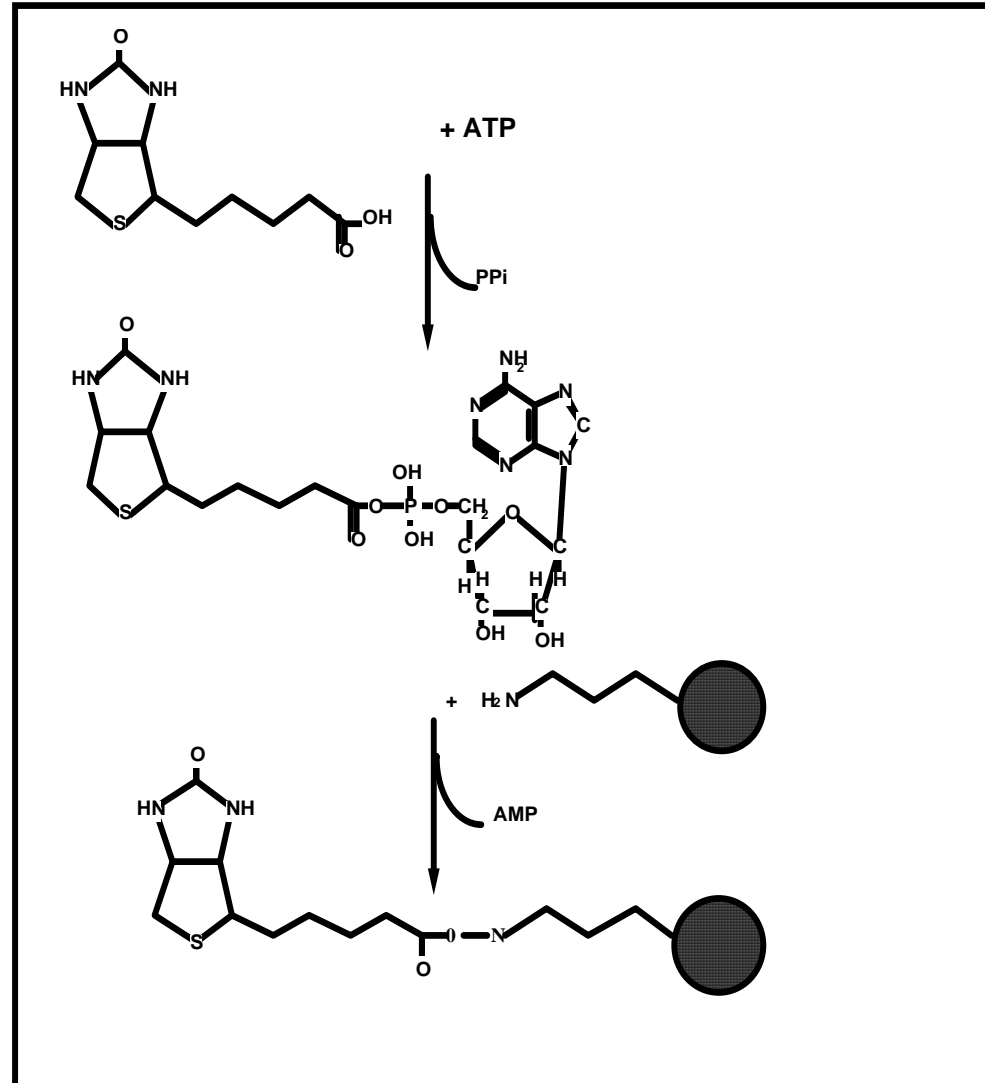


3.3 Biotinylation

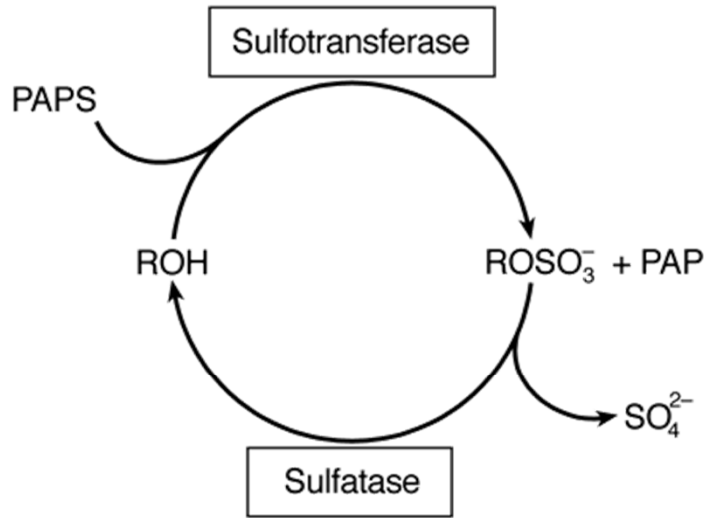


Biotine ou vitamine B8

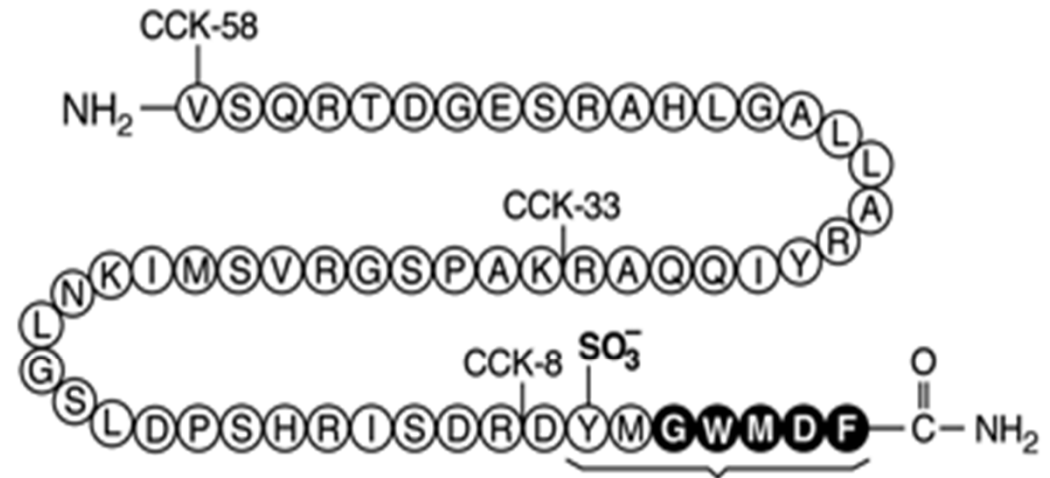
- La biotine est un coenzyme de quelques enzymes de transfert du CO_2
- La vitamine est fixée par covalence sur la protéine.
- Enzyme: la biotine protéine ligase (BPL)



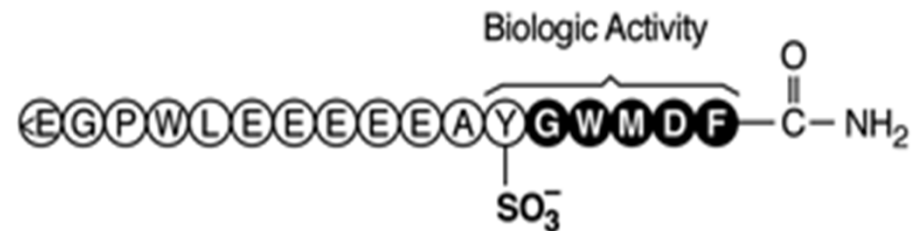
3.4 Sulfonation



CCK

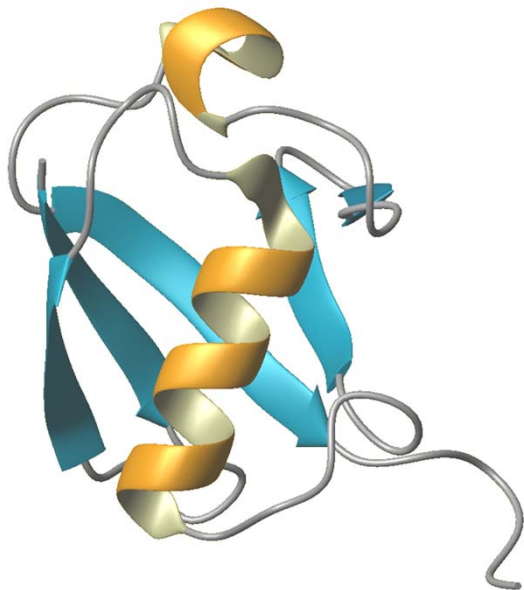


Gastrin



5. Ubiquitination

- Fixation covalente d'ubiquitine, petite protéine de 76 amino-acides
- Protéine uniquement eucaryote, très conservée
- Fixation par la glycine C-terminale aux NH₂ des lysines des protéines
- Par action d'un complexe enzymatique composé de 3 enzymes
- Permet la destruction des protéines par protéasome
- Rôle dans le cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, l'embryogenèse, la régulation de la transcription, l'apoptose

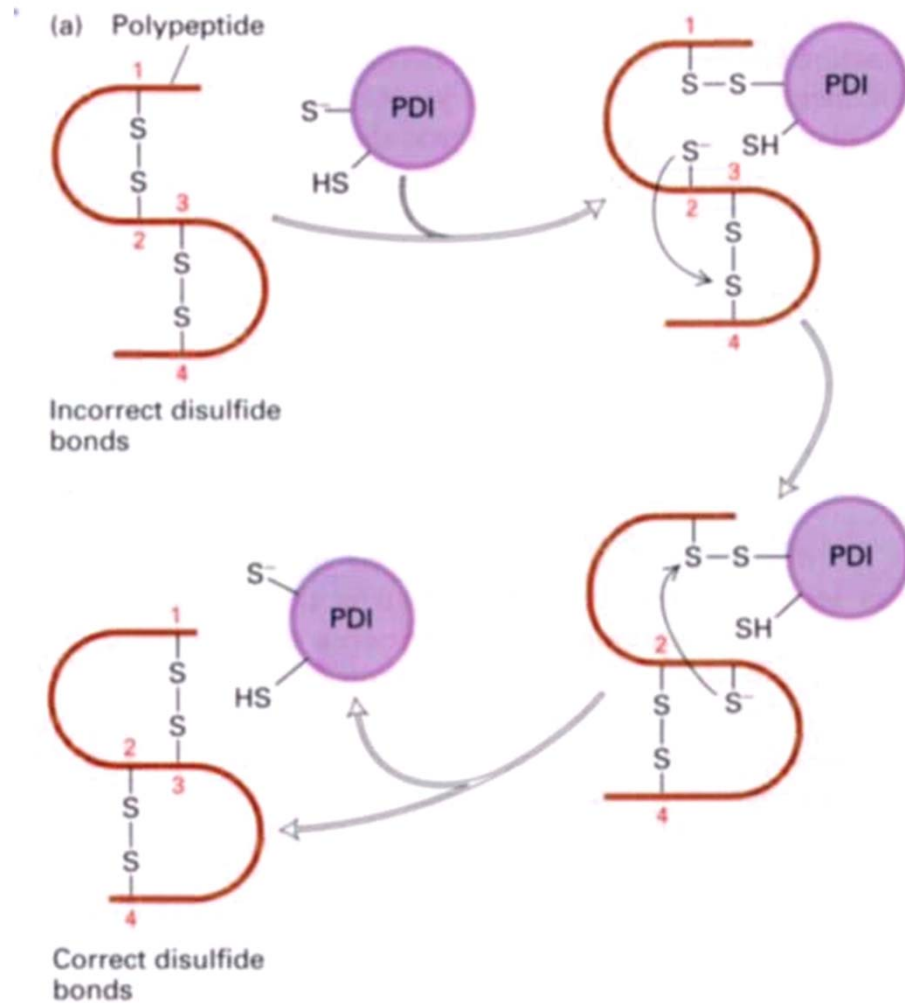


76 acides aminés

Une masse moléculaire d'environ 8500 Da

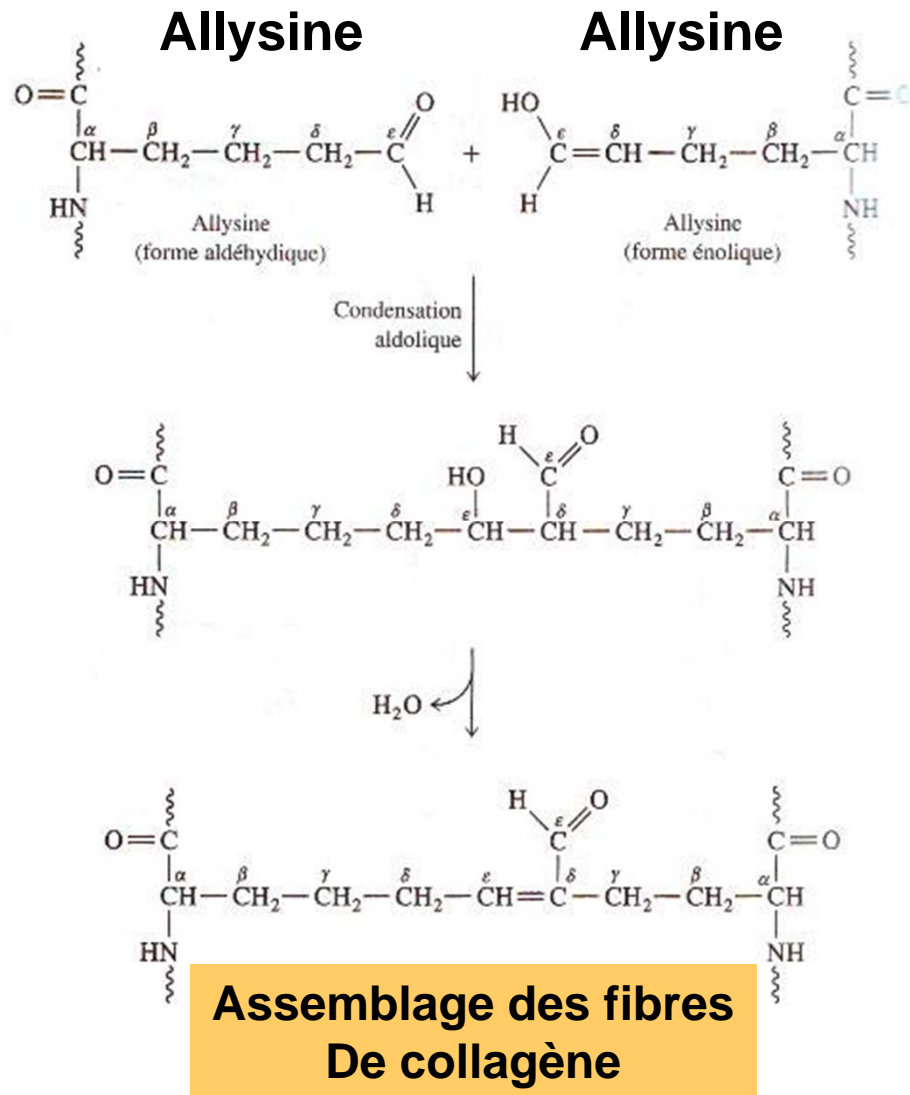
Structure très conservée parmi les différentes espèces d'eucaryotes

6.1 Formation de ponts covalents

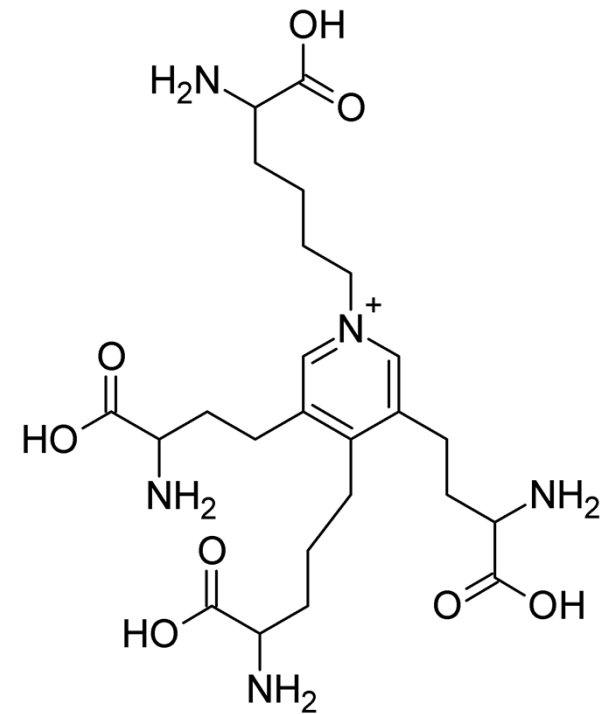


Les ponts disulfures

6.2 Formation de ponts covalents



4 allysine →

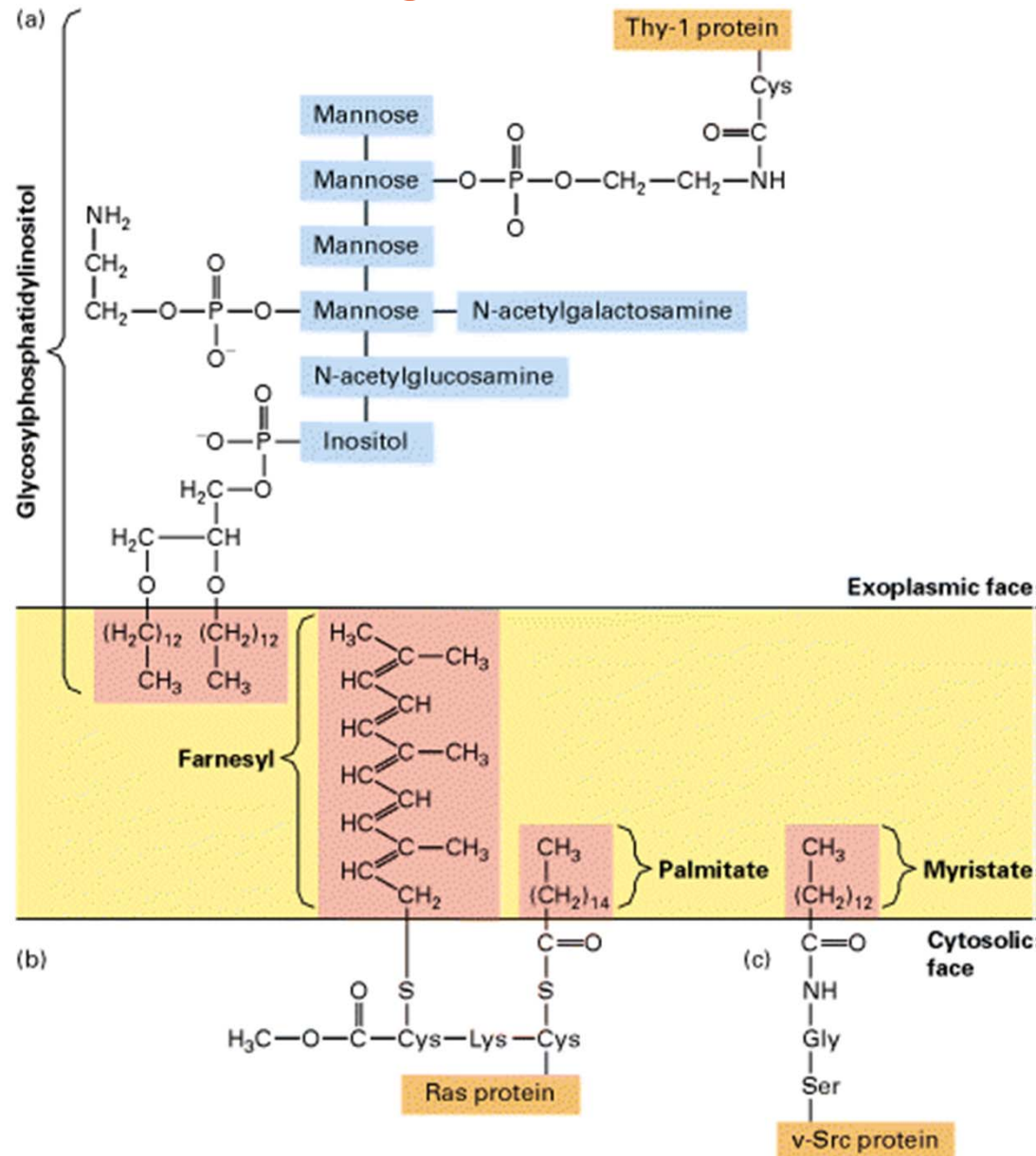


**Desmosine:
Réticulation de l'élastine**

7. Ancrage lipidique (1)

- Myristoylation: liaison d'un lipide avec la glycine.
- Palmitoylation : liaison d'un lipide avec n'importe quelle cystine de la protéine.
- Farnésylation = prénylation : liaison d'un lipide avec une cystine en C-term.
- Glypiation : liaison d'un GPI (glycosyl phosphatidylinositol) avec n'importe quel Aa.
→ Important pour l'adressage des protéines à la membrane des cellules.

Ancrage lipidique (2)

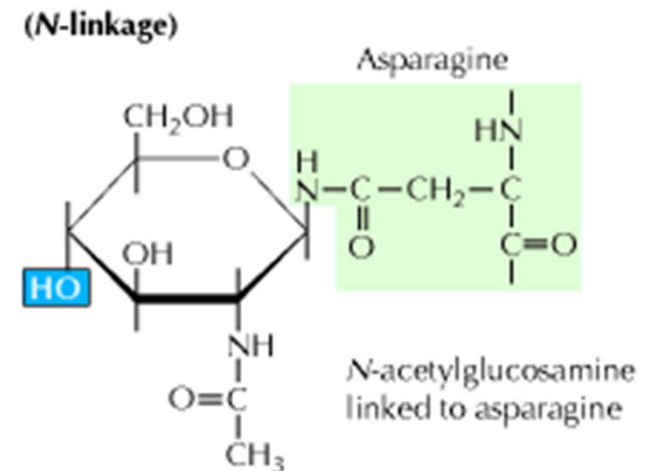
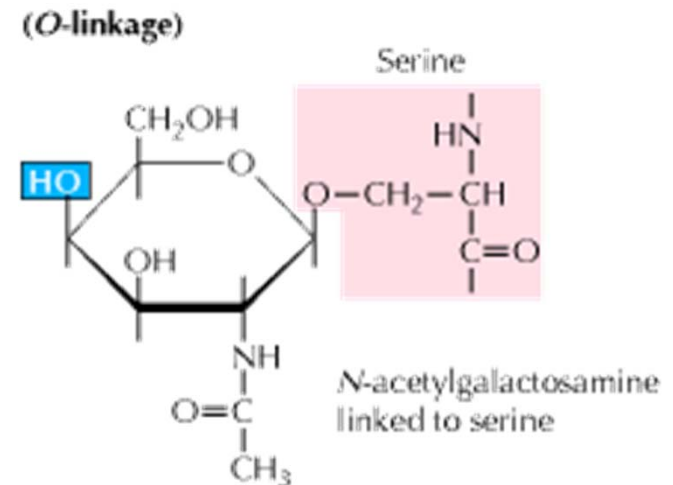


8. Glycosylation des protéines (1)

- N-glycosylation :
liaison amide entre une asparagine et un ose.
- O-glycosylation :
 - liaison osidique entre une sérine ou une thréonine et un ose.
 - Enzyme: oligosaccharyl transferase

Rôle de la glycosylation:

- Reconnaissance et adhésion cellulaire
- Contrôle du repliement des protéines
- Modulation métabolique d'enzymes
- Transport et adressage de protéines
- Rôle structural



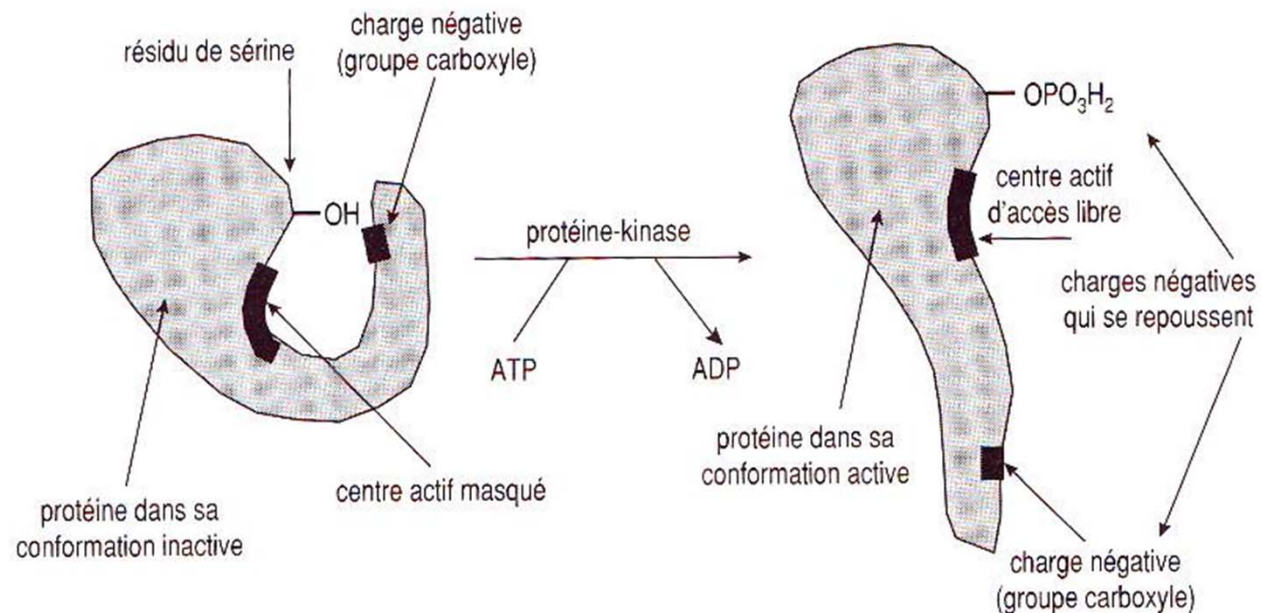
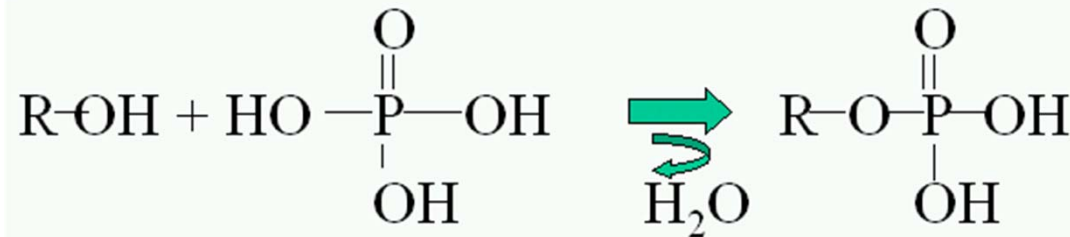
Conséquences analytique de la glycosylation

- Modifie la masse apparente de la protéine
- Parfois plusieurs variantes de glycosylation
 - plusieurs spots/bandes
- Parfois change le pHi (si acide sialique)
- Moins bonne focalisation (IEF)

→ parfois traitement par des N-glycosidases et O-glycosidases

9. Phosphorylation

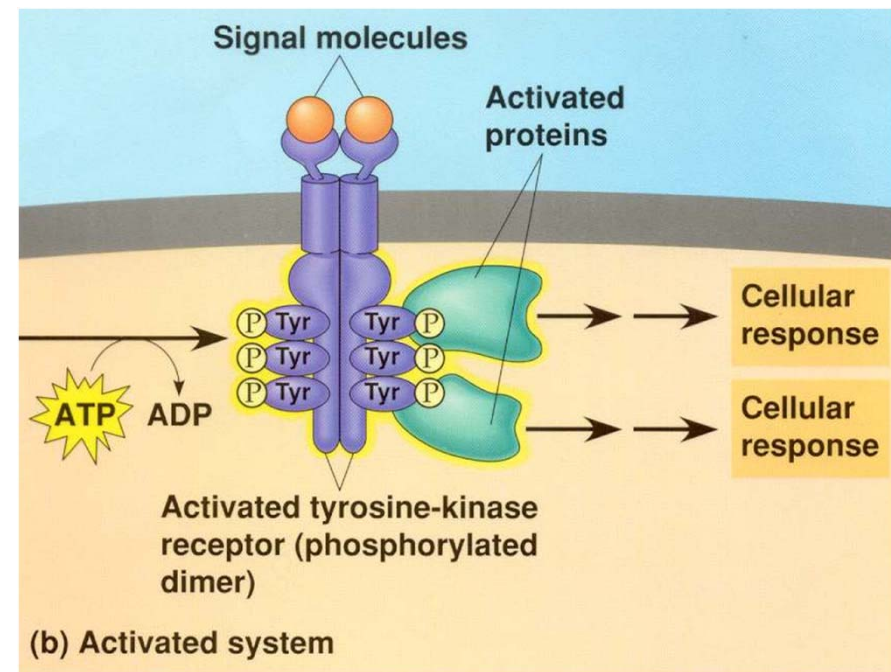
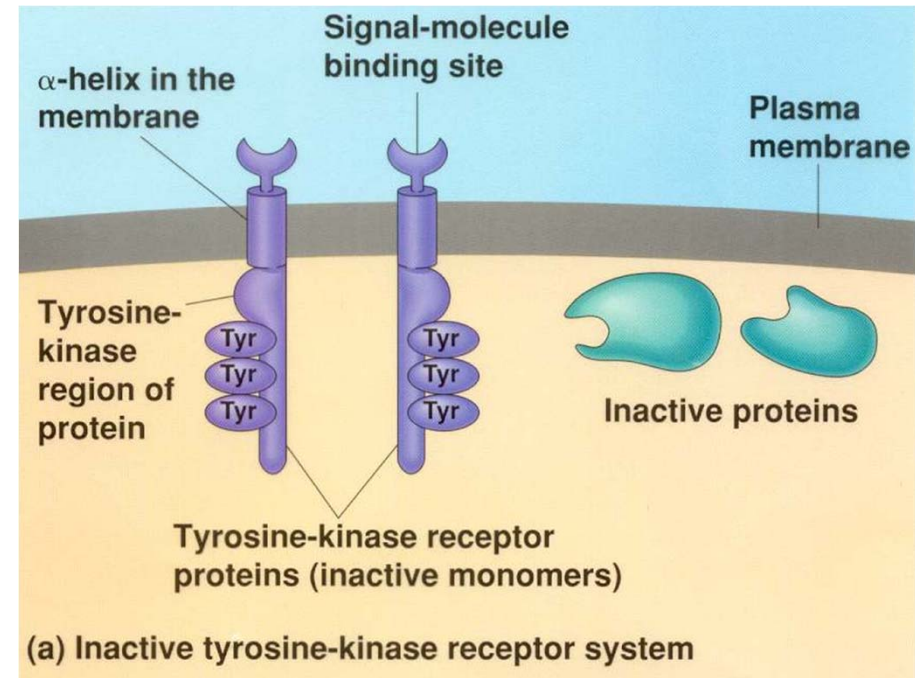
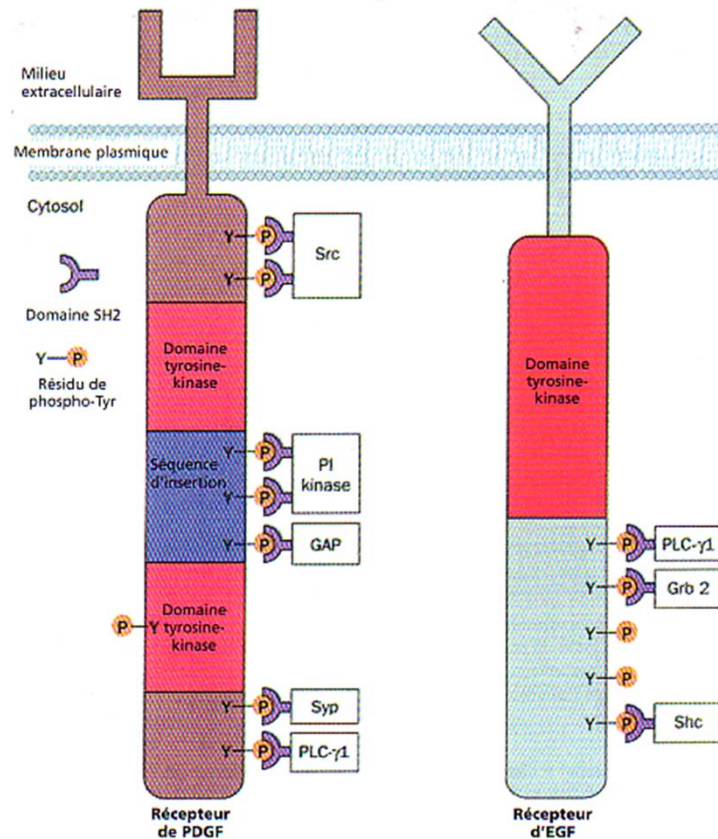
Ajout d'un phosphate sur la sérine, la thréonine ou la tyrosine.
Important dans la transduction de signaux à travers les membranes.



Les différentes kinases

- **Protein Kinase A, B, C**
 - Nombreux isoformes
- **MAP kinase (mitogen activated kinases)**
 - ERK (extracellular regulated kinase)
 - JNK (Jun regulated kinase)
 - P38 (SAPK2)
- **SrK (Stress regulated kinase)**
- **Cycline dépendantes kinases (CdK)**

Phosphorylation de tyrosine sur des récepteurs membranaires



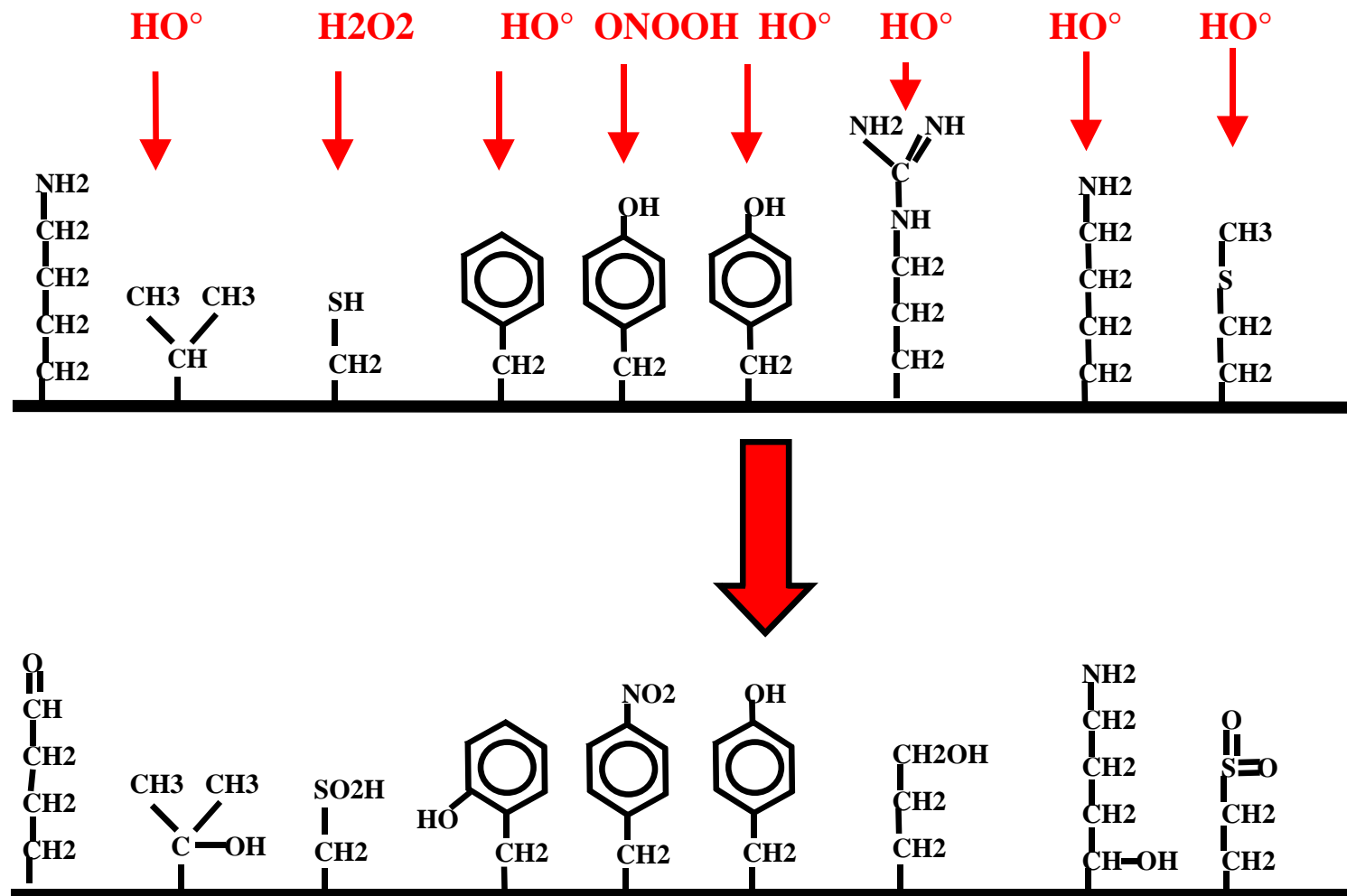
10. Modifications accidentelles

Une des conséquences du stress oxydant:

attaque par les radicaux libres des macromolécules dont les protéines:

- très sensibles à l'oxydation
- modification des acides aminés les plus sensibles
- réaction d'oxydo-réduction
- attaque nucléophile par le radical hydroxyle
- Fixation de dérivés d'attaque des lipides

Quelques exemples de modifications radicalaires



Mentions légales

L'ensemble de cette œuvre relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle, littéraire et artistique ou toute autre loi applicable.

Tous les droits de reproduction, adaptation, transformation, transcription ou traduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Cette œuvre est interdite à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1 et ses affiliés.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.