FACULTE DE MEDECINE D'ALGER

CHAPITRE 8

MODIFICATIONS POST-TRADUCTIONNELLES DES PROTEINES

Dr MF.DENIA

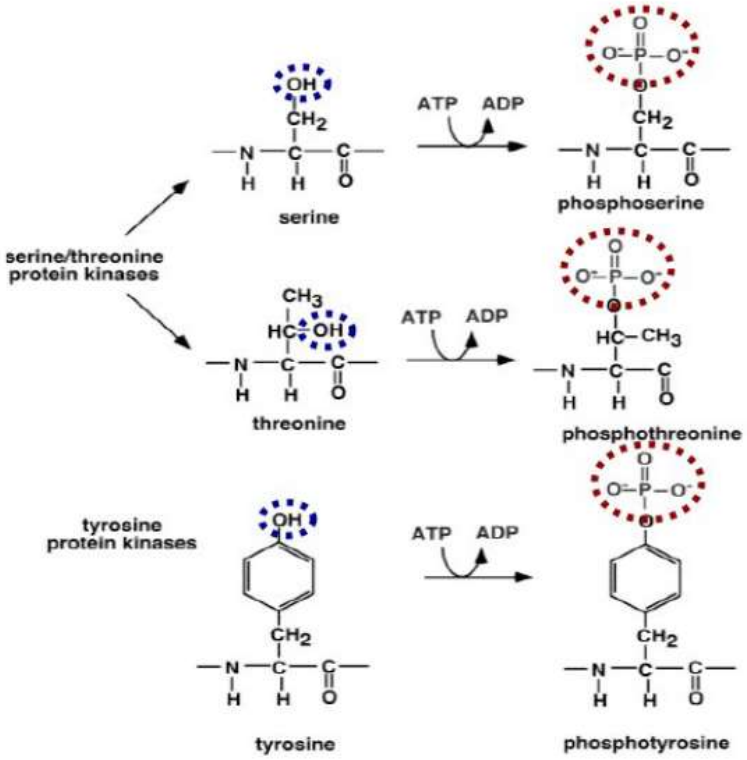
8-MODIFICATIONS POST-TRADUCTIONNELLES

Définition

Chez les eucaryotes, après la traduction, les protéines subissent un certain nombre de modifications post-traductionnelles au niveau de leur structure primaire, c'est-à-dire l'enchaînement des résidus d'acides aminés les composant. Ces modifications post traductionnelles, nombreuses, variées et parfois complexes ne peuvent être abordées ici de manière exhaustive. En effet, plus de deux cents modifications post-traductionnelles par addition ou retrait d'un groupement chimique sur les chaînes latérales des acides aminés ont été décrites ; De telles modifications pourraient être indispensables à l'acquisition d'activité fonctionnelle correcte des protéines. Cependant, aucune modification post-traductionnelle n'a actuellement été retrouvée sur les résidus : alanine, glycine, leucine, isoleucine, valine et méthionine.

8.1. Phosphorylation

La phosphorylation des protéines est l'un des procédés de modification post traductionnelle le plus important, le plus fréquent et, par conséquent le plus étudié. C'est l'addition covalente du groupe phosphate (PO3-) d'une molécule d'ATP (adénosine triphosphate) à la chaine latérale d'une sérine, d'une thréonine ou d'une tyrosine sur les récepteurs membranaires. Les réactions sont catalysées par un groupe d'enzyme, KINASES (protéine kinase). C'est une réaction enzymatique, réversible et rapide. Il existe des enzymes antagonistes à l'action des kinases, les phosphatases, qui permettent la libération du phosphate. Les charges négatives fournies par l'ATP, permettent l'appariement des charges positives des chaines latérales d'arginines et, la



formation des ponts d'hydrogène supplémentaire dans une protéine. Ces interactions peuvent ainsi changer de façon importante la structure tertiaire d'une protéine ou même ses interactions avec d'autres protéines.

La phosphorylation peut réprimer ou activer une voie de signalisation (MAPK ; JAK-STAT ; Srk : stress régulated kinase…)

8.2. Acétylation

C'est un mécanisme propre aux eucaryotes et qui est caractérisé par l'ajout d'un groupe acétyl (o=ch-ch3) sur l'amine de la chaine latérale des résidus lysines (ce qui a pour effet de neutraliser la charge +), réaction catalysée par les acyltransferases (KAT : lysine acetyl transférase) qui utilisent l'acétyl-CoA comme substrat (donneur d'acétyl).

L'acétylation (des histones est connue pour favoriser l'activation de la transcription en décompactant la chromatine et en diminuant la force d'interaction histones-l 'ADN.

A cote de cette acétylation, il existe une enzyme qui permet la désacetylation (KDAC).

8.3. Méthylation

La méthylation consiste à l'addition d'un groupement méthyl (-CH3) à la chaine latérale d'une arginine, lysine ou d'une histidine. Le groupement méthyl provient de la S-adénosylméthionine(SAM).Divers enzymes ou proteine-methylases d'enzymes qui favorisent le transfert de méthyl de la SAM à une protéine. L'existence d'enzyme de déméthylation rend cette modification réversible.

Les méthylations répriment l'expression des gènes en empêchant l'accès au site de liaison sur l'ADN les facteurs de transcription.

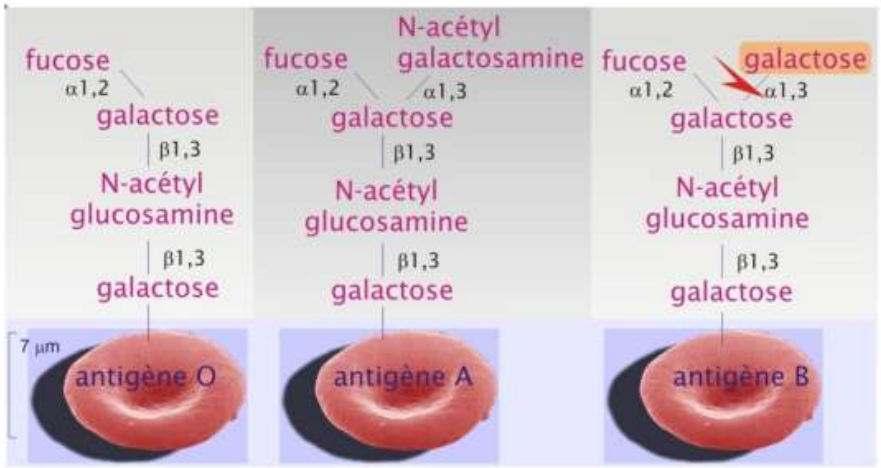
La méthylation d'une lysine de la calmoduline est indispensable à l'activité de cette protéine ;

Un déficit en proteine-carboxyméthyl transférase a été observé chez les sujets stériles avec un sperme infertile par immobilité des spermatozoïdes (mobilité flagellaire défectueuse).

8-4.Glycosylation

Chez les eucaryotes, l'addition de chaine glucidique sur les protéines est l'une des plus importantes des modifications post-traductionnelles connues ; elle concerne essentiellement les protéines sécrétées et les protéines membranaires. Ces glycosylations revêtent plusieurs

pôles d'intérêts et en particulier : protection contre les protéases, aider à leur repliement (indispensable à leurs fonctions biologiques), un rôle dans la structure des récepteurs membranaires plasmiques, dans la régulation de l'activité enzymatique, dans les groupes sanguins humains (A, B, et O) ou encore contribuer à leur adressage dans un compartiment cellulaire bien déterminé.



Il existe deux types de glycosylation : l'une co-traductionnelle, la N-glycosylation, l'autre post traductionnelle, l'o-glycosylation.

N- glycosylation

La chaine glucidique est fixée dans le réticulum endoplasmique, grâce à une liaison-glycosidique sur le NH2 de la fonction amide de l'asparagine

O-glycosylation

La chaine glucidique, parfois courte se fixe sur la chaine latérale d'un acide aminé alcool, sérine ou thréonine et de la 5-hydroxylysine pour les collagènes ; ces ajouts sont effectués dans l'appareil de Golgi. Certaines glycoprotéines peuvent contenir jusqu'à 50% du poids moléculaire de la protéine ; ces protéines, appelées mucines, jouent un rôle important dans la protection des muqueuses.

8-5.Acylation

La fixation des acides gras ou celle de lipides contenant un phosphoinositol sur les protéines sont de découverte relativement récente. Quatre types d'ajouts ont été identifiés :

8-5.1.Glypiation

C'est la fixation sur une protéine d'une structure complexe contenant une molécule de glycerophosphoinositol (d'où le nom de GLYPIATION) : cette liaison s'effectue sur l'extrémité C-terminale de la protéine à l'intérieur de l'appareil de Golgi. Elle permet son ancrage sur la face externe de la membrane plasmique. Un déficit de l'enzyme fixant le glycerophosphoinositol est à l'origine d'une maladie liée au chromosome x : l'hémoglobinurie nocturne paroxystique.

8-5.2.Palmitoylation

Elle implique le palmitate (acide gras saturé à 16carbones) qui est généralement fixé au SH d'une cystéine ou plus rarement à la fonction alcool d'une serine ou d'une thréonine. Elle s'effectue dans l'appareil de Golgi. Ce type d'acylation semble limité à des protéines qui s'ancrent à la face interne de la membrane plasmique (récepteur de la transferrine) ; elle se caractérise par la réversibilité de la réaction ce qui la distingue des autres types d'acylation.

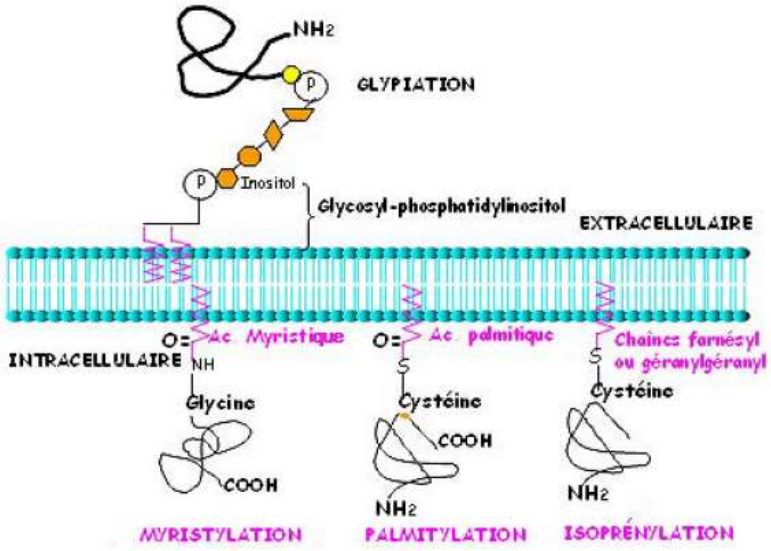
8-5.3.N-myristoylation

Elle implique l'acide myristique (AGS ; 14C) et une enzyme, la N-myristoyl transférase qui fixe par une liaison amide un résidu myristoyl sur la fonction amine d'une glycine N-terminale de certaines protéines (par ex : protéine kinase A). C'est une modification co-traductionnelle. La N-myristoylation est observée pour les protéines d'enveloppe des rétrovirus(en particulier le VIH OU SIDA) ; l'inhibition de ce type d'acylation est un pôle de recherche d'inhibiteurs spécifiques de faible toxicité.

La N- myristoylation permet à des protéines un ancrage sur la face externe de la membrane plasmique ou d'autres membranes intracellulaires.

8-5.4.Prenylation(ou isoprénylation)

Certaines protéines fixent sur une cystéine, placée parmi les derniers acides aminés de l'extrémité terminale de la protéine, un dérivé de l'isoprène (AGI : 15 C).Deux types de dérivés peuvent être fixés par des enzymes différentes : le farnesyl ou géranylgéranyl.Les chaines fortement hydrophobes permettent l'ancrage des protéines modifiées sur la face interne de la membrane plasmique. De nombreuses protéines dont des proto-oncogènes (ex ras) subissent ce type de réaction. Le déficit de l'enzyme assurant la fixation du géranylgéranyl est à l'origine de la dégénérescence des cellules rétiniennes.



8-6. Ubiquitinylation

L'ubiquitine est un polypeptide d'eucaryote, ubiquitaire, stable et très conservée de 76 AA, dont l'extrémité C-terminale se termine par une glycine, qui peut se lier sur des lysines de nombreuses protéines par une réaction enzymatique et nécessitant un apport d'énergie sous forme d'ATP. Cette réaction d'ubiquitinylation marque les protéines destinées à être protéolysées par le proteasome 26S, avec récupération par la cellule des acides aminés composant la protéine détruite, et la libération des molécules d'ubiquitine.

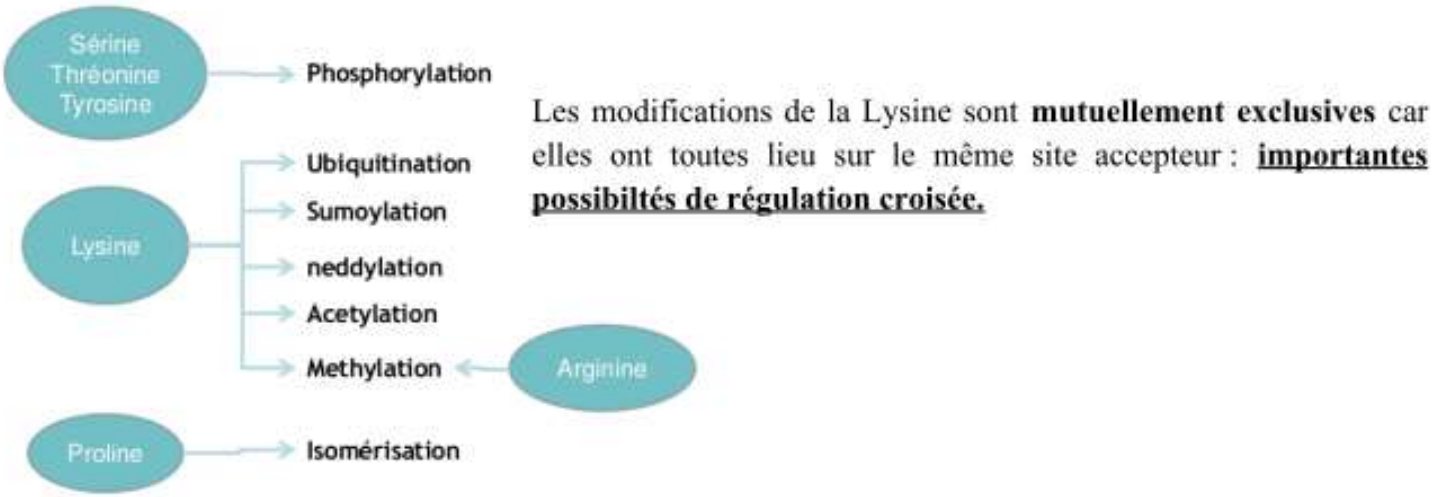
Elle est remarquablement résistante aux protéases. Elle joue un rôle très important dans le renouvellement protéique, dans la réparation de l'ADN, l'embryogenèse, ainsi que la régulation de la transcription.

8-8.autres modifications

8-8.1.gamma-carboxylation

La gamma-carboxylation de l'acide glutamique utilise comme enzyme la glutamate carb-

oxylase et son cofacteur la vitamine K, réaction qui chélate les ions calciques (pince chimique du Ca2+) au niveau de 2carboxyles ; elle joue un rôle biologique important dans la coagulation sanguine. Les molécules antivitamine K utilisées en thérapeutique agissent donc en bloquant l'activité glutamate carboxylase et donc en rendant des facteurs de la coagulation inefficaces.



Dans l'os il existe des gla-proteines (10molécules d'acide gamma carboxyglutamique), en particulier l'osteocalcine.

8-8.2. iodation

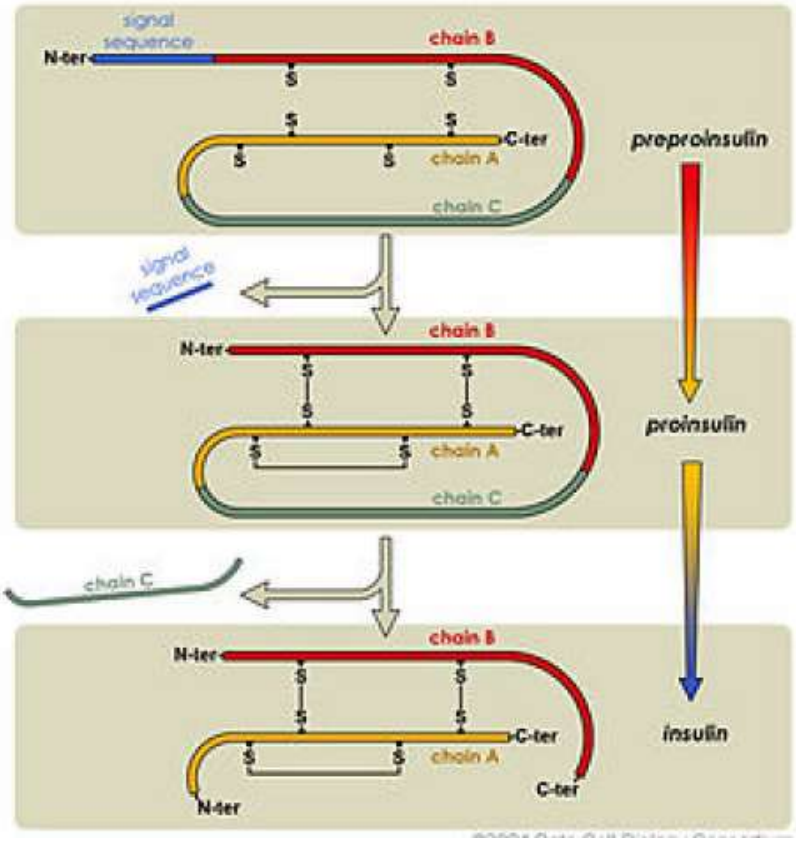
L'iodation des tyrosines de la thyroglobuline est spécifique du corps thyroïde, elle est indispensable à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

8-8.3. sulfatation

La sulfatation de tyrosines dans certaines protéines s'effectue dans l'appareil de Golgi et n'intéresserait que les protéines ultérieurement secrétées.

8-9.Suppression ou addition d'acides aminés

Toutes les protéines biosynthétisées chez les eucaryotes commencent par une méthionine, mais celle-ci est souvent (50pour cent des protéines) éliminée par la Met-aminopeptidase après sa synthèse. L'addition d'arginine ou de tyrosine a été décrite pour certaines protéines (ex : tubuline, protéine du cytosquelette.)

8-10.clivage de la chaine polypeptidique

L'insuline est produite à partir d'un précurseur, la préproinsuline. Lors de la translocation dans le réticulum endoplasmique, la séquence signal à l'extrémité N-terminale est libérée pour donner la proinsuline, celle-ci subit alors à son tour une protéolyse dans les vésicules de sécrétion pour éliminer le peptide de connexion ou peptide C et générer ainsi l'hormone active, l'insuline.