



Les modifications covalentes des protéines

Question

**Pour les modifications covalentes des protéines, je pense aux phosphorylations qui régulent l'activité des enzymes et aux coupures protéolytiques qui peuvent activer des précurseurs mais à part ça je ne sais pas trop car tout le reste c'est des liaisons faibles ! pouvez-vous me préciser ?
Merci d'avance.**

Réponse

On rejoint là les notions de modifications post-traductionnelles *si* des protéines (vous parlez en effet de « modifications », ce qui suggère un état initial différent... et le qualificatif de « covalente » indique que ces modifications débouchent sur la mise en place de liaisons covalentes associées à ces modifications).

Ces transformations structurales, de nature très variée, induisent *a priori* des modifications d'activités. La plupart sont déterminées par l'action d'enzymes spécifiques.

Pour bien montrer que ces modifications se font par l'installation de liaisons covalentes et pas simplement de liaisons faibles, il faut le démontrer. Un des cas les plus faciles est celui de la protéolyse limitée (clivage d'une chaîne polypeptidique) de l'insuline qui rapproche des cystéines et permet l'établissement de trois ponts disulfures (2 inter-chaînes, un intra-chaîne) : on passe ainsi d'une chaîne polypeptidique (pré-pro-insuline, 110 AA) à deux chaînes (21 et 30 AA) associées par des liaisons covalentes et clivage du peptide signal (24 AA terminaux → proinsuline) puis du peptide C (35 AA). Les clivages sont catalysés par deux enzymes : signal peptidase puis PC1 (*proprotein convertase 1*). Ces liaisons donnent à l'insuline sa structure fonctionnelle qui lui permettra d'être « lue » par les cellules cibles. Par ailleurs, le peptide C sera colibéré par les cellules β du pancréas avec l'insuline et sera lui-même un messenger chimique contrôlant le bon fonctionnement des reins et du système nerveux, notamment !

Les modifications co- ou post-traductionnelles par liaisons covalentes sont nombreuses. Parmi les plus classiques..., vous pouvez citer :

- le clivage de chaîne polypeptidique
- l'élimination d'acides aminés
- l'acétylation, l'hydroxylation, la biotinylation, la sulfonation d'acides aminés
- la glutamylation et la glycylation
- l'ubiquitinylation
- la formation de ponts covalents
- l'ancrage lipidique
- les glycosylations
- les phosphorylations...

=> ces modifications sont variées, ce qui présuppose des modifications fonctionnelles variées !

1/ la méthionine est l'acide aminé le « plus enlevé », chez les procaryotes (excision du formyl-méthionine) après intervention de la Met-aminopeptidase (MAP), enzyme liée aux ribosomes. Attention, il s'agit là de modifications co-traductionnelles.

2/ les acétylations portent en général sur le segment N-terminal (intervention d'une N-acétyl-transférase très souvent sur des lysines) de très nombreuses protéines cytosoliques ou nucléaires (cf acétylations des histones et passage -réversible- de l'hétéro- à l'euchromatine avec les conséquences qu'on connaît sur les possibilités de transcription...). Ici encore, modifications co-traductionnelles. On entre, dans ce qui suit, dans des modifications « post-traductionnelles », les enzymes n'étant pas liées aux ribosomes.

3/ les hydroxylations permettent par exemple le passage de la proline à l'hydroxyproline, et l'assemblage du collagène...

4/ chez les eucaryotes, la fixation covalente d'ubiquitine (76 AA) sur des protéines jugées non conformes les envoie au protéasome. L'ubiquitination intervient dans des processus aussi divers que l'apoptose, l'embryogenèse, la régulation de la transcription, la réparation de l'ADN, le contrôle du cycle cellulaire...

5/ la formation de ponts covalents entre deux (voire 4) allysines permet l'assemblage des fibres de collagène (et la formation du « noyau » desmosine de l'élastine)

6/ l'ancrage lipidique sur des radicaux glycine, cystéine... favorise l'adressage des protéines aux membranes

7/ les N- (ou O-) glycosylations contrôlent le repliement des protéines, l'acquisition de sites enzymatiques fonctionnels, l'adhésion entre cellules...

8/ les phosphorylations concernent principalement les sérine, thréonine, tyrosine... et participent au contrôle de l'activité de nombreuses enzymes et interviennent dans de nombreuses chaînes de transduction (activation des récepteurs TYR-kinase. Penser alors à différencier les enzymes impliquées : kinases A, B, C..., MAP kinases, cycline dépendantes kinases du cycle cellulaire

9/ les radicaux libres interviennent également sur les protéines...

⇒ Vous noterez que ces modifications correspondent en général à des additions ou des retraits de groupes fonctionnels voire de peptides ou de protéines (ubiquitine), à des changements de nature des acides aminés, à des changements structuraux...

Elles interviennent dans la *régulation de l'activité* des protéines, leur *étiquetage* pour qu'elles soient reconnues par des partenaires métaboliques ou par des systèmes de *dégradation*, à les *ancrer* dans une membrane, à les faire participer à des *casades de signalisation*, à leur *adressage* pour qu'elles se rendent au bon endroit dans la cellule, à définir une *identité* immunologique (comme les groupes sanguins), etc. ...

⇒ Pas si limitées que ça, ces modifications... donc. Et avec des conséquences fonctionnelles colossales ! Comme quoi la traduction n'est qu'un préalable, et que l'interaction au sein de la cellule avec d'autres protéines (enzymes) a de l'importance dans le devenir et le mode d'action des protéines.

Si vous avez un tel sujet (il existe à l'oral), en premier lieu, faites un grand schéma de cellule (eucaryote) avec noyau... pour localiser dans le temps (co- puis post-traductionnelles : à différencier par deux couleurs) et surtout dans l'espace, ces modifications. Ce qui permettra de dégager les conséquences fonctionnelles.

Associez à ce schéma : à gauche, un exemple détaillé de modification covalente (cf les ponts disulfures..., l'intervention d'enzymes,...) et à droite quelques exemples choisis d'autres modifications en localisant à chaque fois les liaisons de covalence...

Pour le plan, vous pourriez envisager :

- elles existent, je les ai vues, elles sont nombreuses et variées, on peut les localiser dans l'espace comme dans le temps ;
- elles se font selon des processus précis, mobilisant des enzymes ;
- leurs conséquences sont, à l'échelle du fonctionnement des cellules comme des organismes, multiples et importantes.