

III. Biosynthèse des protéines m

I. Sites de la synthèse des protéines en général

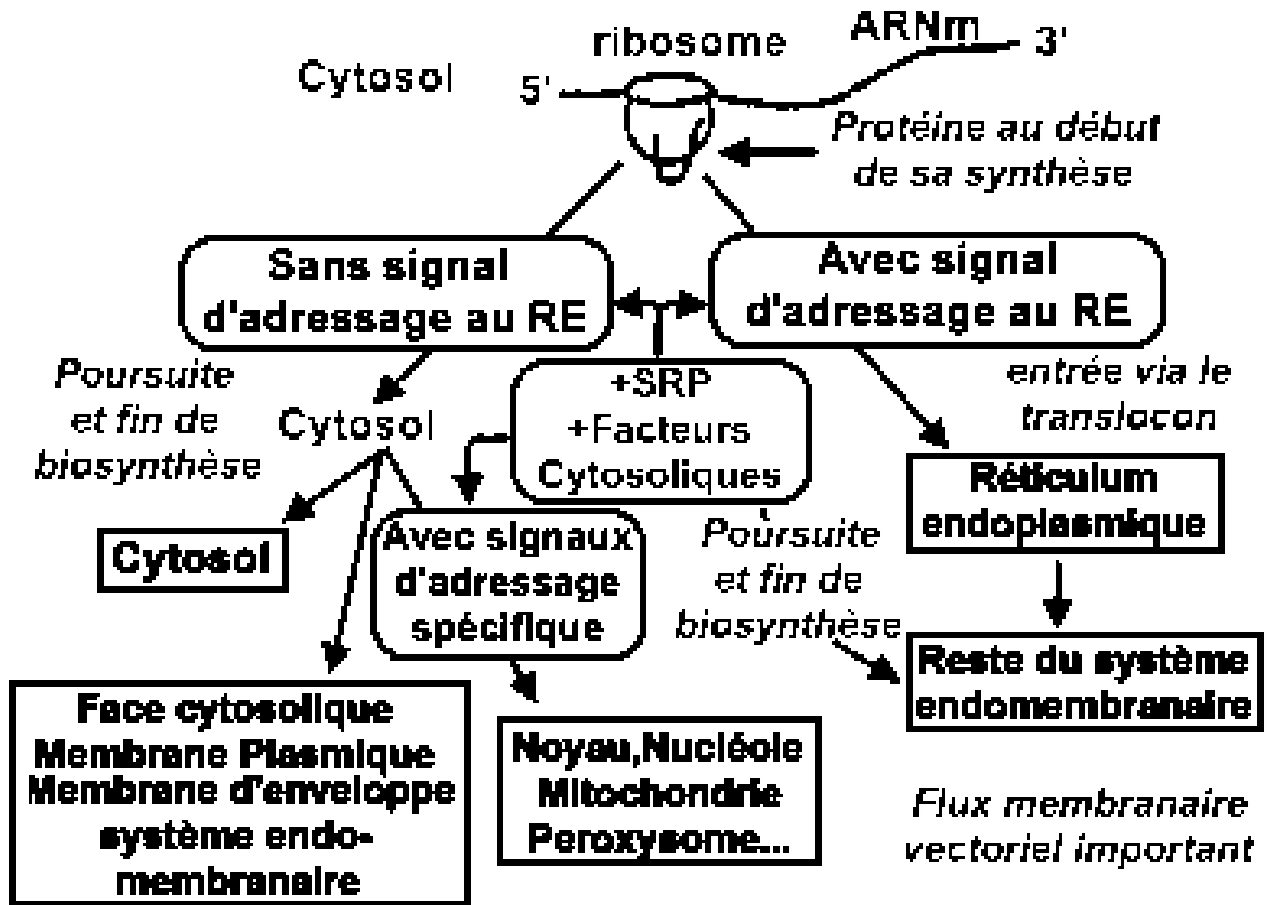
Plusieurs types de protéines sont synthétisés par différentes cellules dont nombreuses sont celles spécialisées dans la sécrétion de protéines spécifiques :

Tableau1 : Protéines synthétisées par les différentes catégories de ribosomes

Localisation des ribosomes	Types de protéines synthétisées
Mitochondrie	Toutes les protéines codées par ADN mitochondrial : certaines protéines intrinsèques de la membrane interne
Chloroplaste	Toutes les protéines codées par ADN.
Ribosomes cytosoliques libres	---Protéines du cytosquelette et celles fixées sur la face cytosolique aux protéines intrinsèques (spectrine et ankyrine). ---Protéines ancrées par un lipide à la MP (GPI...). ---Protéines mitochondriales codées par ADN nucléaire. ---Protéines des chloroplastes codées par ADN nucléaire. ---Protéines des peroxysomes et nucléaires (histones, lamines,...)
Ribosomes cytosoliques fixés aux membranes	---Protéines et glycoprotéines intrinsèques (Membranes P, nucléaire, golgienne, RE, lysosomes et endosomes). ---Protéines sécrétées et celles de la matrice extracellulaire : fibronectine et collagène qui sont fréquemment attachés aux protéines intrinsèques de la MP, enzymes des lysosomes, RE, complexe golgien.

II. Les différentes voies de la circulation protéique

Toutes les protéines prennent naissance sur les ribosomes du cytosol et, de là, sont dirigées vers deux embranchements principaux.



Les débuts cytosolique de synthèse des Protéines
Les principales destinations des Protéines

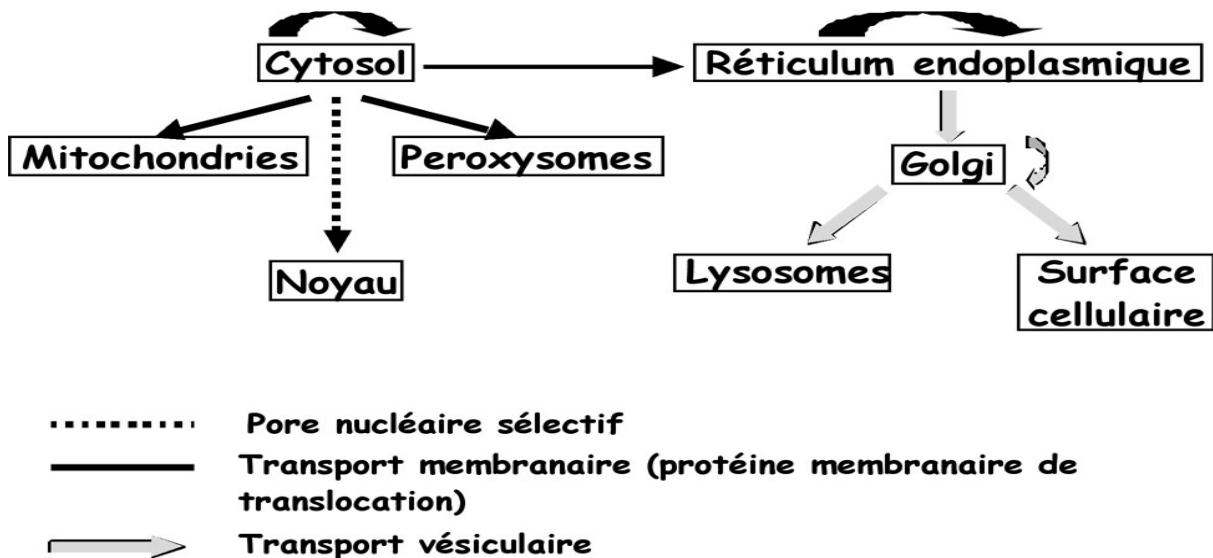


Figure III.1. Embranchement des protéines

Dans le premier embranchement, les protéines sont initialement libérées dans le cytosol après leur synthèse. La majorité de ces protéines va rester dans le cytosol, tandis que d'autres sont exportées vers les mitochondries, le noyau ou les peroxysomes. Le passage des protéines au travers de la membrane

des mitochondries ou des peroxysomes se fait grâce à une protéine membranaire de translocation. Le passage des protéines dans le noyau se fait, quant à lui, au travers de pores nucléaires qui ont une perméabilité sélective.

Dans le deuxième embranchement, les protéines sont initialement transférées dans le réticulum endoplasmique. Le transfert de ces protéines dans le réticulum endoplasmique se fait après fixation, sur le réticulum, des ribosomes qui synthétisent ces protéines. La translocation nécessite une protéine de transport. Les protéines transloquées peuvent rester dans le réticulum endoplasmique, ou bien être dirigées vers l'appareil de Golgi. Dans l'appareil de Golgi, les protéines peuvent là encore rester dans ce compartiment, ou être dirigées soit vers les lysosomes, soit vers la membrane plasmique. Le transfert des protéines à partir du réticulum vers les autres organites (Golgi, lysosomes) et la membrane plasmique se fait par l'intermédiaire de vésicules de transport.

III. Le tri des protéines

Le tri des protéines vers les différents embranchements doit être parfaitement sélectif. Le mécanisme de tri est complexe et dépend en partie de signaux de tri (ou d'adressage) présents dans les protéines, qui sont reconnus par des protéines réceptrices spécifiques. Une protéine à destinée nucléaire possède un signal de tri qui est reconnu par une protéine réceptrice associée au complexe du pore nucléaire. Une protéine qui doit être transférée au travers d'une membrane possède un signal d'adressage qui est reconnu par une protéine de translocation située dans la membrane. Enfin, les protéines qui doivent être retenues dans certains organites ou encore être transportées dans des vésicules de transport possèdent également des signaux de tri spécifiques reconnus par des protéines membranaires.

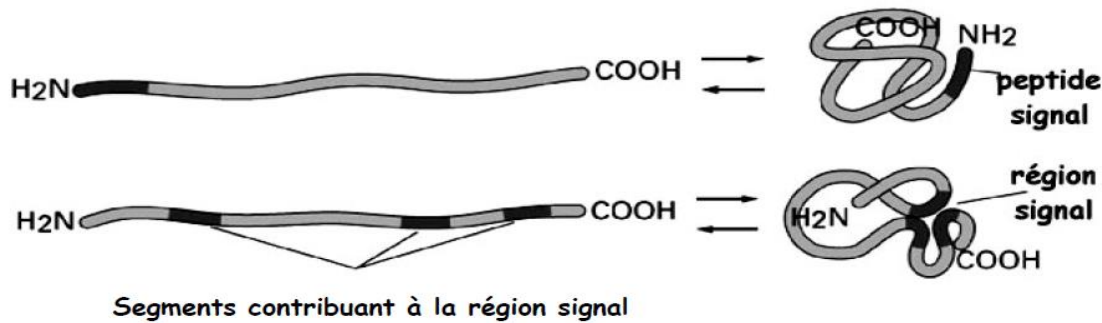
On distingue 2 types de signaux de tri :

1. Les peptides signal :

Ils sont constitués d'une séquence continue d'acides aminés (15 à 60 résidus). Lorsque le processus de tri est terminé, ces peptides signal sont le plus souvent clivés de la protéine mature par un signal peptidase. Les peptides signal sont utilisés pour le transport des protéines du cytosol vers le réticulum endoplasmique, les mitochondries, les peroxysomes et le noyau, et sont aussi impliqués dans la rétention des protéines dans le réticulum endoplasmique.

2. Les régions signal :

Les acides aminés qui forment une région signal peuvent être très distants les uns des autres sur la molécule déployée. De telles régions signal sont impliquées dans le transport des protéines du Golgi vers les lysosomes.



IV. Devenir des protéines synthétisées dans le RE

La plupart des protéines fabriquées dans le RE gagne le Golgi par l'intermédiaire de vésicules de transport qui bourgeonnent à partir de RER

- Protéines solubles :
 - sécrétées vers l'extérieur par exocytose
 - dirigées vers la lumière des lysosomes
- Protéines transmembranaires
 - membrane plasmique
 - membrane des lysosomes
- D'autres protéines sont résidentes du RE

Séquence signal de rétention dans le RE reconnue par un récepteur spécifique du RER

V. Modifications co- et post-traductionnelles

La chaîne peptidique néosynthétisée subit plusieurs modifications qui interviennent pendant ou après son passage dans la lumière du RER.

- **Clivage de la séquence signal** : C'est un évènement catalysé par un complexe de 5 protéines différentes.
- **N-glycosylation**

La N-glycosylation nécessite trois types de métabolites synthétisés dans le cytosol :

1. **Le dolichol** (acide gras à chaîne carbonée très longue) synthétisé dans le cytosol s'insère dans la bicouche lipidique de la lumière du réticulum et est phosphorylé à partir d'ATP.
2. **Des précurseurs des sucres** : Ce sont des nucléotides couplés aux sucres comme UDP-acétylglucosamine (UDP-GlcNAc), GDP-mannose (GDP-Mann), UDP-glucose (UDP-Glc)...etc
3. **La N-glycosylation**

L'oligosaccharide initial est toujours constitué de 14 résidus ; certains sucres seront par la suite hydrolysés (résidus variables) d'autres sont présents dans tous les oligosaccharides (résidus

conservés). Ces oligosaccharides vont se fixer sur l'amide d'un résidu asparagine chaque fois qu'ils reconnaîtront une séquence Asn-X-Ser et Asn-X-Thr (X étant n'importe quel acide aminé sauf proline). Cette glycosylation s'effectue sur la protéine naissante sauf s'il y a repliement. Ensuite un certain nombre des sucres variables sont hydrolysés avant d'obtenir la protéine glycosylée dans son état final. Mais la glycoprotéine peut subir d'autres modifications des résidus glucidiques dans le Golgi.

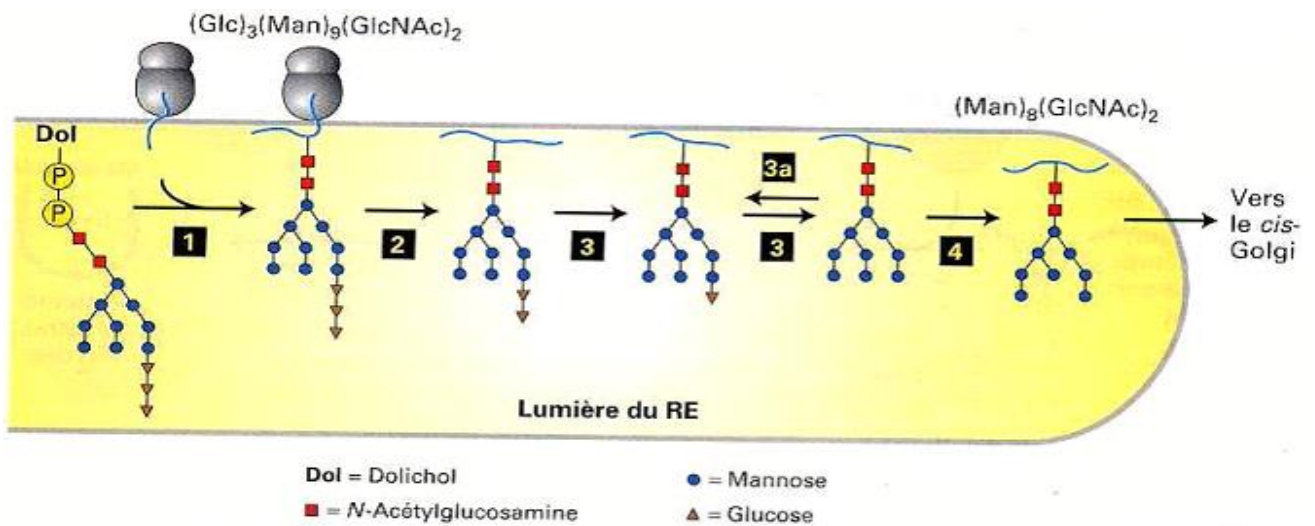


Figure1 : Glycosylation des protéines dans le RE.

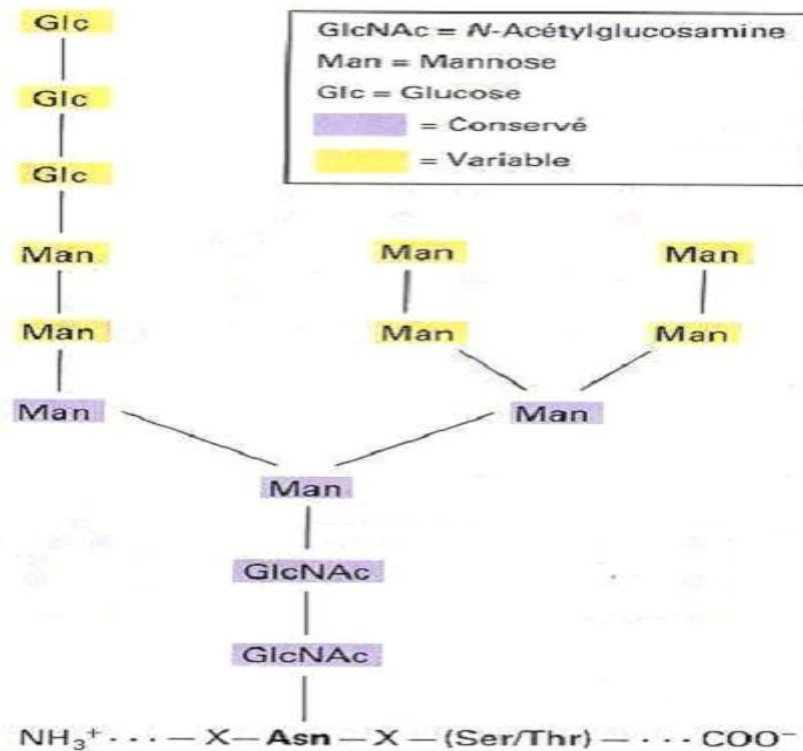


Figure2 : Précurseur commun aux oligosaccharides liés en N composé de 14 résidus.

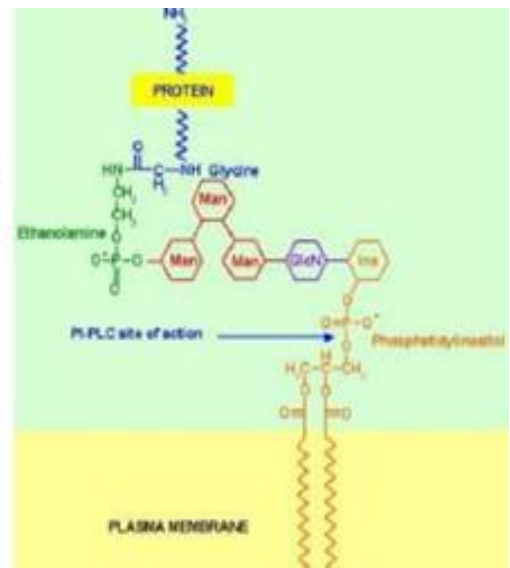
- **Addition de chaînes d'acides gras**

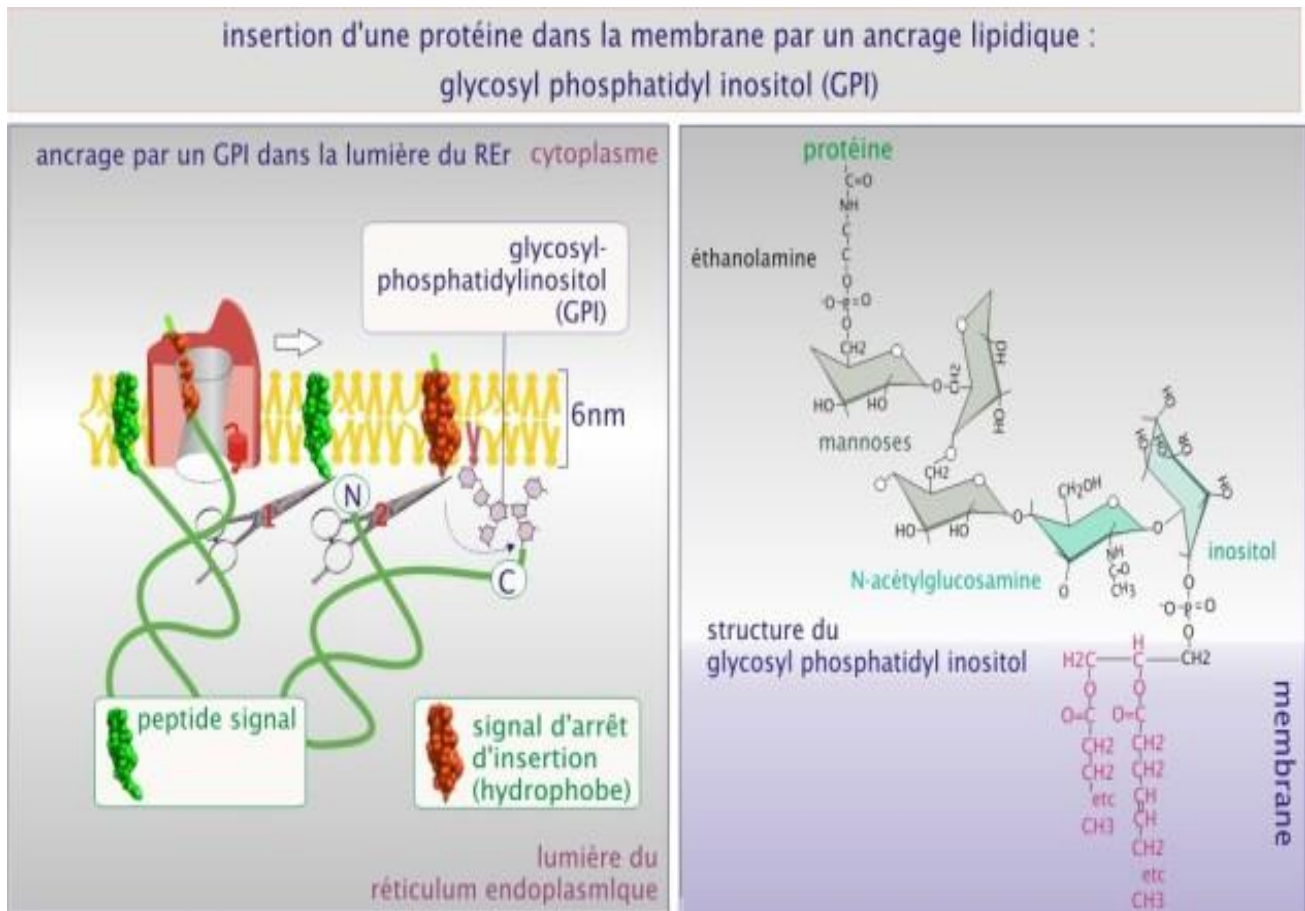
1. **Myristoylation** : addition de myristate (acide gras saturé en C14) sur une glycine de l'extrémité N- terminale par une liaison amide. Phénomène co-traductionnel.
2. **Palmitoylation**: addition d'acide palmitique (acide gras saturé en C16) sur une cystéine de l'extrémité C-terminale par une liaison thioester. Phénomène post-traductionnel.
3. **Glypiation** : addition d'un groupement glycosyl-phosphatidylinositol (GPI) pré assemblé dans la membrane, sur un acide aminé en C-terminal. Permet l'ancrage de la protéine à la face externe de la membrane plasmique. Cette modification a uniquement lieu dans la lumière du réticulum.

L'ancre GPI est composé de :

- un **phosphatidylinositol** (composé d'un **acide phosphatidique** (= 2 AG estérifiant une molécule de **glycérol**, elle-même liée de façon covalente à un **acide phosphorique** dont le groupement phosphate est associé à une molécule **demyo-inositol** (= polyol cyclique))
- + un **glycane** (ensemble de **plu** **résidus glucidiques** : N-acétylglucosamine + 3 mannoses)
- + **phospho-éthanolamine** (qui va s'accrocher à l'AA en C-terminal de la protéine).

L'AA qui est sur le C-terminal sera toujours à chaîne courte.





- **Le repliement des protéines**

Il intervient dès l'entrée des chaînes polypeptidiques dans la lumière du RER. Etape importante qui permet l'acquisition de la structure tertiaire des protéines. Le repliement est en grande partie dû à la formation de ponts disulfures (Cys-S-S-Cys) pour les protéines qui contiennent des résidus cystéines. Le repliement des protéines est contrôlé par des protéines chaperons telles que BiP ainsi que par la calnexine et la calréticuline qui sont insérées dans la membrane du RER. Ces deux dernières se lient aux chaînes oligosaccharidiques des protéines glycosylées. Si les protéines sont incorrectement ou non repliées elles sont exportées vers le cytosol où elles seront dégradées par les protéasomes. Le RER assure un contrôle de la qualité des protéines avant qu'elles quittent ce compartiment.