

La cellule possède un système de protection constitué de protéines dites de stress ou de choc thermique « *Heat Shock Proteins* » (HSP). Suite aux agressions de toutes sortes, les HSP sont surexprimées et jouent alors, vis-à-vis des autres constituants polypeptidiques des cellules, un rôle de protection « Chaperon » et aussi un rôle contre l'apoptose.

Les facteurs induisant la synthèse de ces protéines peuvent être classés en trois catégories :

Tableau 10.1. Facteurs induisant la synthèse des protéines de stress

Stress	Stimuli physiologiques	Stimuli physiopathologiques
Choque thermique Rayonnements UV Métaux lourds	Hormones Facteurs de croissance Cycle cellulaire Analogues d'acides aminés	Infections Hypoglycémie Anoxie

Sommaire

- [1 Fonctions des protéines de stress](#)
 - [1.1 Article complet \(PDF\) : Métallothionéines](#)
- [2 Classification](#)
- [3 Métallothionéines](#)
 - [3.1 Caractéristiques](#)
 - [3.2 Structure](#)
 - [3.3 Classification](#)
 - [3.4 Fonctions](#)
- [4 Les métallothionéines comme biomarqueurs d'exposition aux métaux](#)
 - [4.1 Quantification](#)
 - [4.1.1 Techniques chromatographiques](#)
 - [4.1.2 Méthode de substitution des métaux](#)
 - [4.1.3 Méthode polarographique](#)
 - [4.1.4 Méthodes immunologiques](#)
 - [4.1.5 Quantification des ARN :](#)
 - [4.1.6 HPLC en phase inverse des formes Cd7 - MT avec détection par IS-MS](#)
 - [4.1.7 Électrophorèse capillaire de zone](#)
 - [4.2 Comments](#)

Fonctions des protéines de stress

L'activité chaperonne consiste en une protection des protéines cellulaires par leur association avec les HSP (les chaperonines). Les chaperonines interviennent ou participent au repliement des protéines synthétisées, c'est-à-dire à la formation des structures secondaires, tertiaires et quaternaires, ainsi que la stabilisation de leur conformation et leur transport à l'intérieur des organelles. Les chaperonines préviennent la dénaturation des protéines en empêchant leur agrégation suite à un stress thermique, lorsqu'un agrégat protéique se forme, les HSP solubilisent les protéines jusqu'à atteindre leurs structures primaires et secondaires, puis elles assistent à leur repliement jusqu'à atteindre leurs conformations fonctionnelles (renaturation).

Les chaperonines jouent aussi un rôle important dans la prévention des mutations après un stress majeur, les HSP se relocalisent dans le noyau où elles protègent les nucléoprotéines.

Article complet (PDF) : [Métallothionéines](#)

Classification

Les HSP pour '*heat shock proteins*' sont présentes chez tous les organismes vivants, elles se répartissent en plusieurs familles définies selon leurs poids moléculaires, les principales familles étant :

- HSP 27 et protéines associées.
- HSP 70 et protéines associées.
- HSP 90 et protéines associées.

Métallothionéines

Les métallothionéines sont un groupe de protéines de bas poids moléculaire d'environ 6.5 kDa, ce sont des dérivés métalliques d'une protéine riche en soufre nommée thionéine, elles sont localisées dans le cytoplasme des cellules, notamment dans le foie, les reins et l'intestin. Elles ont une teneur élevée en cystéine et peuvent former des liaisons avec des ions métalliques tels que le Zn, Cu, Ca, Hg grâce aux groupements SH des Cystéines.

Caractéristiques

Les principales caractéristiques des métallothionéines concernent leurs propriétés physiques et biochimiques.

Propriétés biochimiques

Composition en acides aminés : les métallothionéines sont composées de 60 à 70 acides aminés, elles sont très soufrées ayant la capacité de fixer jusqu'à sept ions métalliques grâce à leur forte teneur en cystéine (30% de sa composition en acides aminés) et l'absence d'acides aminés aromatiques ainsi que l'histidine et les ponts disulfures.

Les métallothionéines possèdent une forte thermostabilité, une forte résistance à la coagulation thermique et à la précipitation acide.

Les ions métalliques sont liés aux atomes de soufre des cystéines. Ils peuvent être le cadmium, le zinc, le cuivre, l'argent ou le mercure.

La demi-vie biologique de la métallothionéine varie en fonction de la nature du métal associé, pour la Cd-thionéine, elle est beaucoup plus longue que pour la Zn-thionéine,

Structure

La structure tertiaire formée de deux domaines globulaires liés par les acides aminés 30-31 contient :

- Un domaine a (C terminal) fixe 4 ions sur 11 cystéines (Zn ou Cd).
- Un domaine b (N terminal) fixe 3 ions sur 9 cystéines (Cu ou Ag).

De point de vue physique, les métallothionéines sont chargées négativement au pH avoisinant 7.5 et 9.5. L'abaissement du pH entraîne une libération des métaux fixés.

La liaison SH-métal rend le complexe métal-thionéine selon l'ion métallique associé spécifiquement absorbant à des longueurs d'onde de 230 nm (Zn) et 250 nm (Cd).

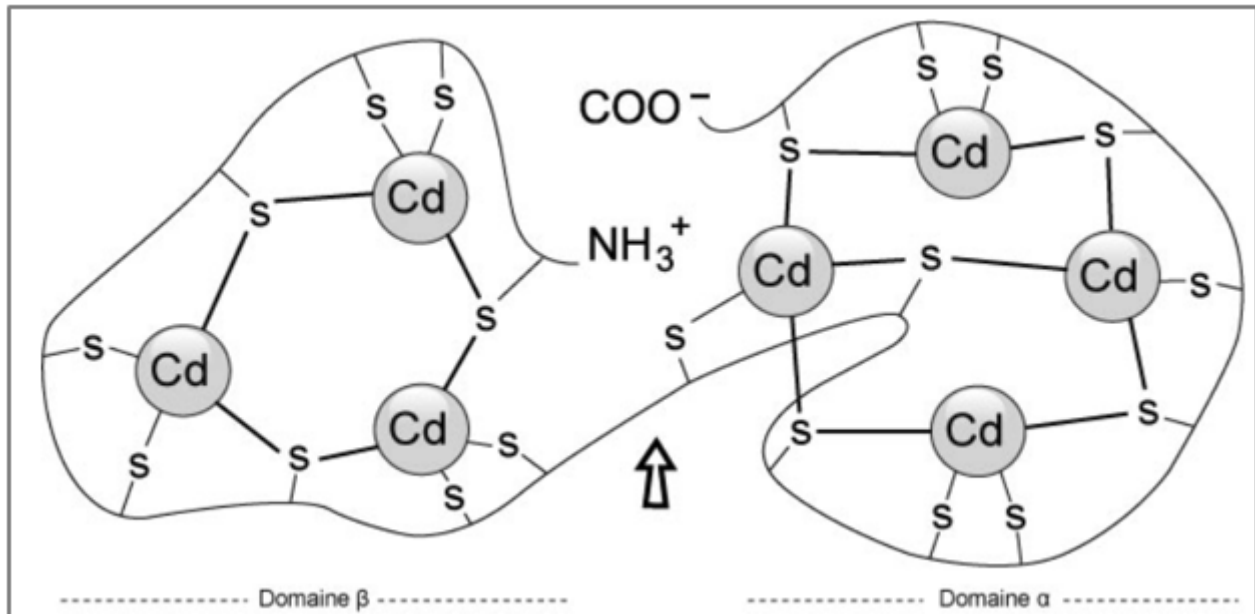


Figure 10.15. Structure d'une métallothionéine

Classification

Les métallothionéines sont classées selon l'alignement des séquences Cys-Cys, Cys-x-Cys et Cys-x-y-Cys d'où x, y représentent des acides aminés autres que la cystéine.

On distingue trois classes différentes :

Classe I : Le positionnement des cystéines est très proche de celui chez les métallothionéines du cortex rénal du cheval (homme).

Classe II : le positionnement est différent (levure).

Classe III : l'organisation est faite en motifs répétés ayant pour structure $(\text{Glu-Cys})_n - \text{Gly}$ où n varie de 2-10.

Fonctions

Les principales fonctions des métallothionéines comprennent :

La régulation de la concertation intracellulaire de certains métaux essentiels (Cu, Zn) par :

- Séquestration : afin d'éviter leur circulation à l'état libre dans les tissus ou bien leur fixation sur d'autres protéines vitales.
- Libération : pour l'approvisionnement des processus métaboliques (activation).

Les métallothionéines sont considérées comme des antioxydants grâce à leur richesse en fonctions sulfhydryles.

Les métallothionéines protègent les cellules contre les agressions des ions métalliques (rôle de détoxification par captage des métaux en excès d'origine exogène).

Les métallothionéines comme biomarqueurs d'exposition aux métaux

Suite à l'exposition à des métaux, l'augmentation intracellulaire des concentrations des métallothionéines est dose-dépendante et temps-dépendante.

Quantification

Techniques chromatographiques

Les techniques chromatographiques permettant la séparation des métallothionéines des autres composés présents dans des homogénats de tissus. La caractérisation est basée sur les propriétés physico-chimiques de ces protéines ou des métaux associés. Par exemple, si l'Absorbance est très faible à 280 nm, cela signifie qu'il n'y a probablement pas d'acides aminés aromatiques, par contre, une Absorbance aux longueurs d'onde caractéristiques des liaisons métal-cystéine est significative (Zn-SH=225 nm, Cd-SH= 250 nm, Cu-SH=275 nm, Hg-SH=310 nm).

Méthode de substitution des métaux

Basée sur la différence d'affinité des métaux pour l'apoprotéine, qui va dans l'ordre décroissant suivant : Hg, Ag >Cu>Cd>Zn.

Une fois tous les sites des métallothionéines saturés par le métal utilisé celui-ci est quantifié par spectrométrie d'absorption atomique (SAA) ou par mesure de la radioactivité d'un isotope marqué.

Méthode polarographique

Repose sur la mesure du changement d'intensité d'un courant occasionnée par la réduction de l'hydrogène des groupes sulfhydryles des métallothionéines.

Méthodes immunologiques

RIA et ELISA : utilisent des anticorps polyclonaux susceptibles de réagir avec les métallothionéines de l'espèce étudiée. Elles sont sensibles, mais leur application n'est pas facilement généralisable.

Quantification des ARN :

L'analyse directe des métallothionéines par spectrométrie de masse à source Ion-spray (IS-MS) permet de déterminer le nombre d'atomes de Cd incorporés par molécule de métallothionéine selon le pH.

HPLC en phase inverse des formes Cd7 - MT avec détection par IS-MS

Électrophorèse capillaire de zone

Permet la séparation des différentes isoformes de la métallothionéine.

Bibliographie

- Catherine E Housecroft; Alan G Sharpe (30 August 2010). Chimie inorganique. De Boeck Supérieur. pp. 969-972. ISBN 978-2-8041-6218-4.
- Curtis D. Klaassen (27 August 1991). Metallothionein in Biology and Medicine. CRC Press. ISBN 978-0-8493-8832-3.
- Astrid Sigel; Helmut Sigel; Roland K. O. Sigel (2009). Metallothioneins and Related Chelators. Royal Society of Chemistry. ISBN 978-1-84755-899-2.

Partager

Comments

comments