

# Master : Biotechnologie et Pathologie Moléculaire

## Matière : Dynamique structurale des macromolécules

### Chapitre III : Relation structure-fonction des protéines

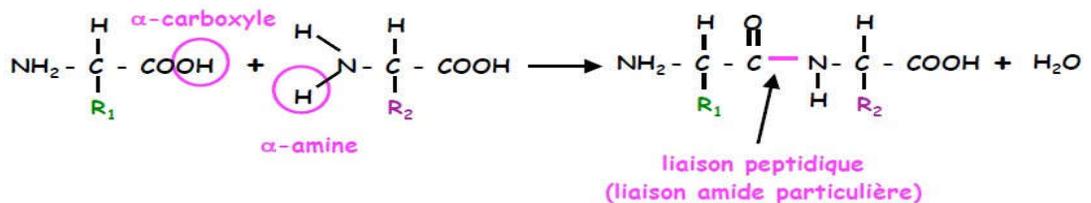
#### I. Structure des protéines: de l'acide amine a la macromolécule

- Les peptides sont des composés naturels ou de synthèse qui résultent de l'enchaînement par **une liaison peptidique** d'un nombre limité d'acides aminés (2 à 50).
- Il existe une nomenclature internationale des peptides, certains d'entre eux possédant cependant un nom propre. Le nom du peptide commence par la racine du nom de l'acide aminé dont le groupement  $\text{NH}_2$  libre est additionnée du suffixe yl. Suivent ensuite dans l'ordre la racine du nom additionnée de yl des autres acides aminés qualifiés de résidus. Le dernier résidu dont la fonction  $\text{COOH}$  est libre garde son nom. Exemple : Valyl - glycy - tyrosine. L'écriture d'un peptide se fait généralement dans le sens  $-\text{CO} - \text{NH}-$ .
- La nomenclature des peptides est possible à partir de leur code 3 lettres , le groupement  $\text{NH}_2$  terminal étant symbolisé par H et le groupement  $\text{COOH}$  par OH. Exemple : H-VAL-GLY-TYR-OH.

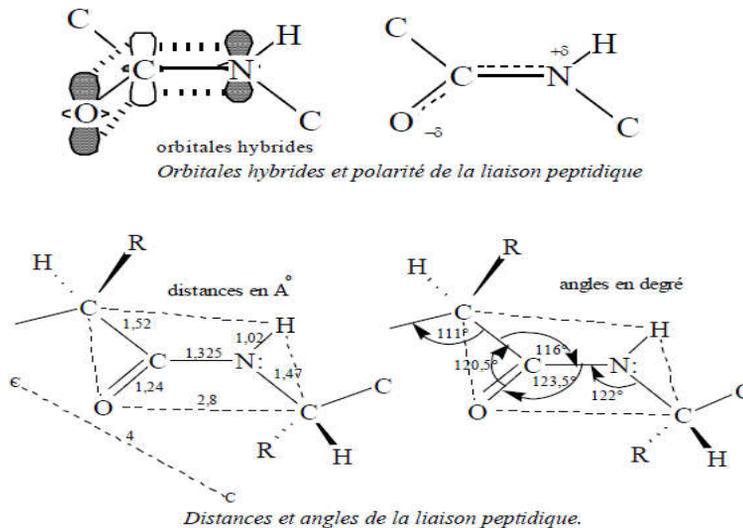
#### ❖ La liaison peptidique

- La liaison de polymérisation entre deux acides aminés est appelée **liaison peptidique**. Les ions carboxylate et ammonium réagissent pour former une liaison plane.

- La planéité de cette liaison a été observée expérimentalement par des études cristallographiques sur les acides aminés et des peptides .
- La liaison peptidique est le ciment de base de toutes les structures protéiques.
- C'est une liaison covalente qui se forme par condensation du groupe  $\alpha$ -carboxyle (acide) d'un acide aminé avec le groupe  $\alpha$ -aminé d'un autre acide aminé et élimination d'eau.

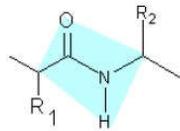


- La liaison peptidique possède 4 électrons  $\pi$  ( 2 pour la liaison C=O et 2 du doublet libre de l'atome d'azote). Des orbitales hybrides de résonance s'établissent et la liaison C(O)-N présente un caractère partiel de double liaison (40%) et la liaison C=O un caractère partiel (40%) de liaison simple ( $\sigma$ ) . La liaison C-N présentant un caractère de double liaison partielle a une longueur raccourcie de 1,47 Å à 1,325 Å. Cette structure a été découverte par cristallographie aux rayons X de peptides simples (GLY-GLY).

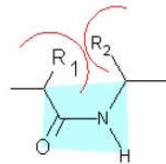


- **La planéité** de la liaison peptidique réduit la géométrie autour de la liaison à deux conformères : **trans et cis** (la barrière de potentielle entre les conformères étant de l'ordre de 20 kcal.mol<sup>-1</sup>). En général, les groupes peptidiques sont dans la conformation trans .

- ❖ les carbones C $\alpha$  sont de part et d'autre de la liaison dans le plan peptidique. La conformation cis est en effet très défavorisée par l'encombrement stérique des chaînes latérales. Seules les liaisons suivies par un résidu proline présentent 10% de conformation cis.

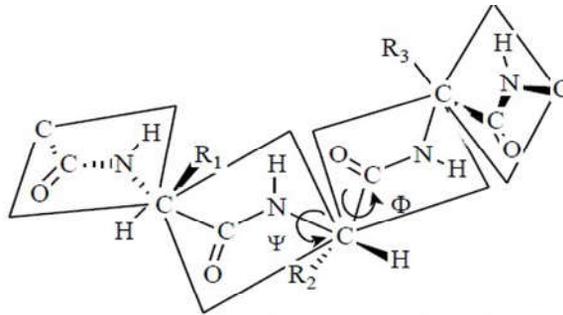


conformation trans



conformation cis

- ❖ Conformation trans et cis d'une liaison peptidique. Le plan de la liaison peptidique est coloré. L'encombrement stérique de la conformation cis est représenté par des cercles rouges.
- La chaîne polypeptidique est donc une succession de plans rigides séparés par des C $\alpha$ -HR, les substituants de cet atome de carbone (chaîne latérale) étant dans l'espace situés au sommet d'un tétraèdre .



Structure spatiale d'une chaîne polypeptidique.

On déduit, selon «Pauling et Corey», que les 4 atomes de la liaison peptidique sont dans un seul plan, de telle façon que l'atome d'O2 du groupe carboxyle et l'atome d' H2 de groupe aminé sont en position « Trans » l'un par rapport à l'autre.

Il en résulte, que le squelette de la chaîne polypeptidique peut être représenté comme une succession de plans rigides séparés par des substituants méthylènes (- CHR -).

## II. RELATION SEQUENCE–STRUCTURE–FONCTION

- ✓ La fonction d'une protéine est intimement liée à sa forme tridimensionnelle. Autrement dit, comprendre le rôle d'une protéine nécessite la connaissance de sa structure.
- ✓ En 1954, Anfinsen (prix Nobel en 1972) énonça que toute l'information nécessaire au repliement d'une protéine dans sa structure fonctionnelle (native) se trouve dans sa structure primaire, autrement dit dans sa séquence.
- ✓ L'information séquentielle est, en principe, suffisante pour déterminer la structure d'une protéine. On distingue alors deux stratégies pour prédire la structure tridimensionnelle d'un peptide à partir de sa structure primaire, la modélisation par homologie et la prédiction (*ab initio*).
- ✓ La première stratégie consiste à aligner la séquence d'une protéine (cible) dont on ne connaît pas la structure, sur la séquence d'une protéine dont la structure est connue (référence). Les algorithmes d'alignement les plus utilisés sont FASTA et BLAST (basic local alignment search tool).

- ✓ La détermination expérimentale de la structure géométrique d'une protéine fait partie des enjeux majeurs de l'ère post-génomique. En effet, on connaît beaucoup plus de séquences (environ 60 000 000 dans GenBank ) que de structures (environ 30 000 dans la PDB).
- ✓ La diffraction par rayons X et les techniques de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont permis d'obtenir la structure 3D de protéines cristallisées ou en solution. En revanche, la détermination de la géométrie d'une protéine isolée reste un défi.
- ✓ En s'affranchissant des interactions avec le solvant, elle semble toutefois une approche prometteuse pour comprendre le lien entre séquence et structure tridimensionnelle.
- ✓ Les techniques spectroscopiques associées à des calculs *ab initio* permettent de déterminer la structure d'acides aminés, de dipeptides voire de tripeptides mais ne sont pas encore adaptées à des systèmes de plus grande taille.

### *Exemples*

- ✓ l'anémie falciforme (drépanocytose) héréditaire, se traduit par une perte de fonction de l'hémoglobine due à une mutation ponctuelle qui conduit à la substitution d'un acide aminé par un autre en position Cis de la chaîne bêta. On peut ainsi déduire que la fonction d'une protéine est étroitement dépendante de sa séquence en acides aminés et des modifications même minimales de cette séquence ont des répercussions profondes sur la fonction biologique.
- ✓ La séquence en AA de l'hémoglobine entre 2 organismes différents peut diverger de plus de 85%. Les structures tridimensionnelles, elles, restent identiques. La fonction d'une protéine dépend finalement moins de sa

séquence précise en acides aminés que de son organisation **tridimensionnelle** (sa structure tertiaire).

### III. Types de structure des protéines

Il existe trois grands types de structure des protéines : les protéines globulaires, les protéines fibreuses et les protéines des membranes:

*-Les protéines fibreuses;* intéressantes par leurs propriétés structurales, ne représentent qu'une petite fraction des protéines. *Exemple: Kératine, élastine, collagène .*

*-Les protéines globulaires* ou sphéroprotéines, avec une forme approximativement sphérique, sont plus nombreuses. Elles sont en général très solubles, tels que: *les albumines et les globulines.*

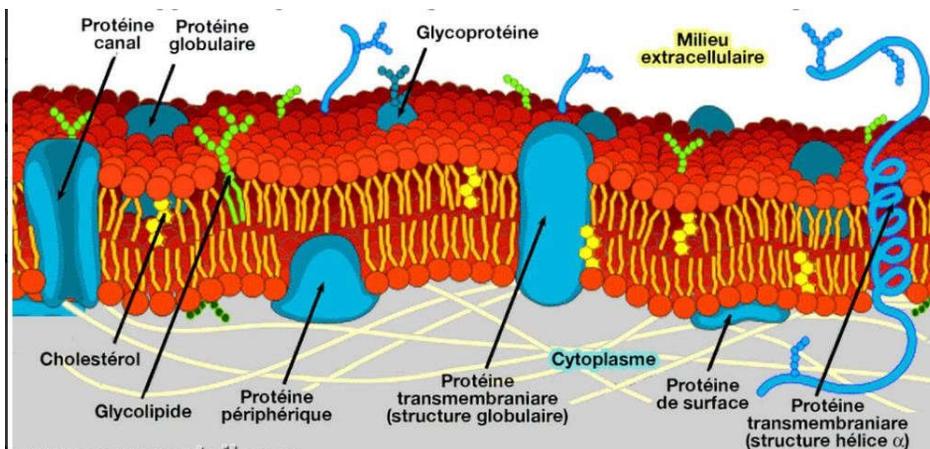
*-Les protéines membranaires;* associées aux membranes cellulaires, qui peuvent être intégrales (intrinsèques) ou périphériques (extrinsèques).

#### Les protéines membranaires sont de deux types de base

- **Les protéines membranaires intégrales** (parfois appelées intrinsèques), qui sont directement insérées dans la bicouche phospholipidique, et **les protéines membranaires périphériques** (parfois appelées extrinsèques), qui sont situées très près ou même en contact avec une face du membrane, mais ne s'étendent pas dans le noyau hydrophobe de la bicouche.
- **Les protéines et enzymes** impliquées dans l'apport énergétique des cellules sont liées aux membranes des mitochondries. De cette manière, les produits de réaction d'une protéine peuvent facilement être transmis comme matière de départ pour une protéine suivante.

## Rôles

Toutes les protéines membranaires, ou même toutes les protéines transmembranaires, **ne sont pas des transporteurs**, et les nombreuses autres fonctions des protéines membranaires sont : **récepteurs, molécules d'adhésion, molécules de signalisation et molécules structurales**. L'accent est mis ici sur le rôle des protéines membranaires dans la facilitation du transport des molécules à travers la membrane cellulaire.



### Protéines membranaires (et transmembranaires)

#### Rigidité et flexibilité des protéines

- ✚ Des conditions environnementales (température, pH, salinité...) peuvent influencer la flexibilité des protéines et leur stabilité. Une rigidité structurale suffisante préserve la forme native unique et spécifique de la protéine.
- ✚ Quant à la flexibilité interne, elle permet son bon fonctionnement (comme l'activité enzymatique des enzymes). Il est donc très important que les protéines gardent une certaine flexibilité pour conserver leur activité biologique.
- ✚ Une protéine est donc stable si les conditions extérieures lui permettent de ne pas se déplier mais aussi d'être toujours active.