

# Chapitre 7 Structures tridimensionnelles des protéines

## Stabilité des protéines

- Forces électrostatiques
- Forces des liaisons hydrogène
- Interactions hydrophobes
- Ponts disulfure
- Dénaturation des protéines

## Structure quaternaire

- Interaction entre sous-unités
- Symétrie dans les protéines
- Détermination de la composition en sous-unités

# STABILITE DES PROTEINES

Les protéines natives sont à la limite de la stabilité dans les conditions physiologiques

L'énergie nécessaire pour dénaturer une protéine de 100 acides aminés est de l'ordre de 40 KJ/mol seulement (l'énergie nécessaire pour rompre une liaison hydrogène est 20 KJ/mol)

La structure d'une protéine est le résultat d'un équilibre fragile entre des forces compensatoires puissantes

# *Forces électrostatiques*

L'énergie d'association,  $U$ , de deux charges électriques,  $q_1$  et  $q_2$ , séparées par une distance,  $r$ , correspond au travail nécessaire à la séparation de ces charges à une distance infinie:

$$U = \frac{kq_1q_2}{Dr}$$

$D$  est la constante diélectrique du milieu et sa valeur augmente avec la polarité du milieu.

## *Forces des liaisons hydrogène*

Hydrogen-  
bond donor

Hydrogen-  
bond acceptor



Le groupement C $\alpha$ -H peut également servir de donneur faible. Ces liaisons ont des énergies d'association entre -12 et -40 KJ/mol. Malgré leur faible stabilité, les liaisons hydrogène internes stabilisent la structure native d'une protéine

La plupart des liaisons H dans une protéine sont locales - elles impliquent des donneurs et des accepteurs qui sont très proches dans la séquence et peuvent donc facilement trouver leur partenaire

## *Interactions hydrophobes*

L'**effet hydrophobe** est le nom donné à l'ensemble des facteurs qui permettent aux substances non polaires de minimiser leurs contacts avec l'eau et les molécules amphipathiques, comme les savons et les détergents, de former des micelles. Les **interactions hydrophobes** constituent un facteur déterminant des structures protéiques

Le transfert d'un hydrocarbure de l'eau vers un solvant non polaire ressemble au transfert d'une chaîne latérale non polaire de l'extérieur d'une protéine en solution aqueuse vers l'intérieur et ces deux processus sont spontanés ( $\Delta G$  négative)

## *Ponts disulfure*

Les ponts disulfure se forment quand la protéine se replie et donc participent à la stabilisation de sa structure tridimensionnelle. Le caractère relativement réducteur du cytoplasme diminue fortement la stabilité des ponts disulfure intracellulaires. Presque toutes les protéines ayant des ponts disulfures sont des protéines extracellulaires (sécrétées - elles se replient dans l'environnement "oxydant" du réticulum endoplasmique )

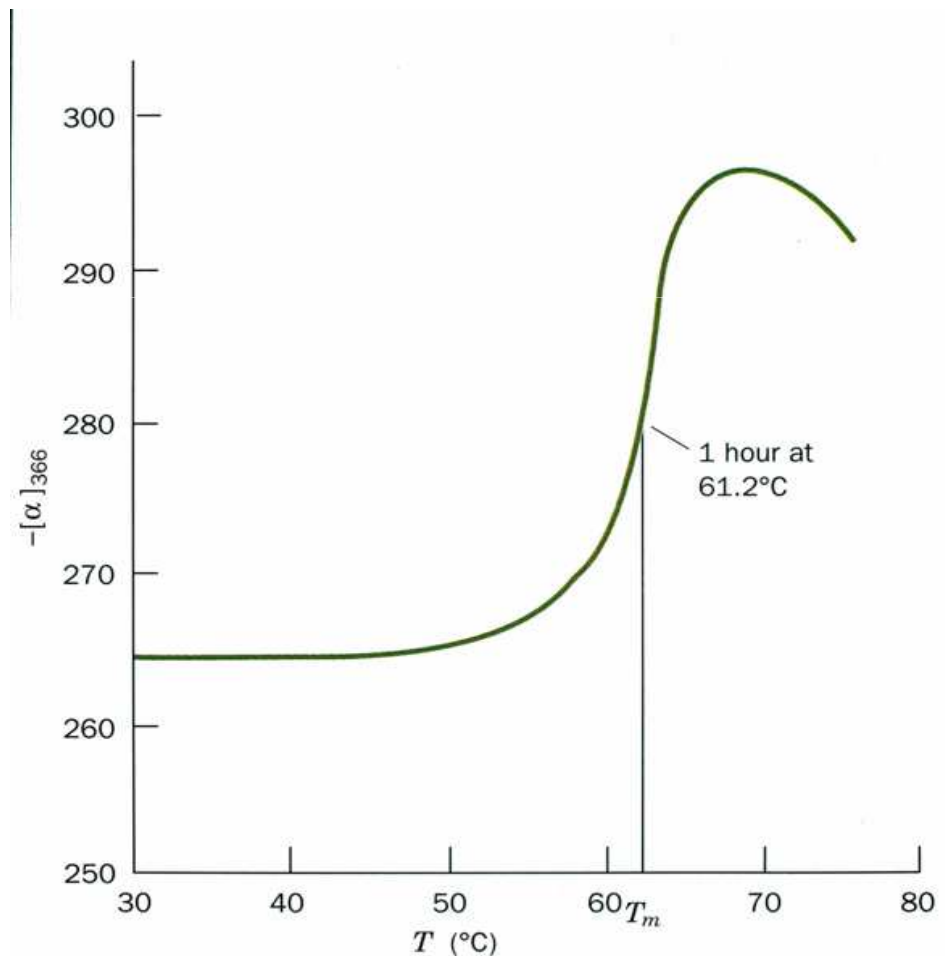
# Interactions maintenant la structure native d'une protéine

1. Effet hydrophobe: prépondérance de résidus hydrophobes à l'intérieur
2. Liaisons hydrogène:
  - hélices  $\alpha$
  - feuillet  $\beta$
  - squelette peptidique et chaînes latérales
  - squelette peptidique et eau
  - chaînes latérales et eau
3. Forces de van der Waals
4. Liaisons covalentes: liaisons disulfures  
(protéines extracellulaires, réticulum endoplasmique, lysosomes, Golgi, face externe de la membrane plasmique)
5. Interactions ioniques (rôle peu important)  
en surface  
en profondeur (plus rare)



# Dénaturation des protéines

Quand on chauffe une protéine, ses propriétés qui dépendent de la conformation comme la viscosité et l'absorption en UV changent brusquement dans une zone étroite de température



Autres différentes conditions et agents dénaturent les protéines:

1. Les variations de pH modifient les états d'ionisation des chaînes latérales qui changent la répartition des charges
2. Les détergents s'associent par interactions hydrophobes avec les résidus non polaires au coeur de la protéine
3. Des concentrations élevées de substances organiques soluble dans l'eau disloquent les interactions hydrophobes qui stabilisent la structure de la protéine
4. L'influence des sels est plus aléatoire. Certains sels, comme le sulfate d'ammonium et le dihydrogène phosphate, stabilisent la protéine native en renforcent des interactions hydrophobes

# Dénaturation des protéines

1. Température
  - augmentation de l'énergie de vibration et de rotation
  - température de dénaturation
  - variable suivant protéines
  - élevées chez organismes Thermophiles
2. pH extrêmes: modification de l'ionisation des chaînes latérales
  - répulsion électrostatique
  - perte de liaisons hydrogènes
3. Détergents (ex: dodécyl sulfate de sodium)  
envahit le cœur hydrophobe des protéines
4. Agents "chaotropes": effet mal compris (interaction avec liaison peptidique ? Solubilisation des molécules hydrophobes ?)  
Exemples de sels comme :  $\text{SCN}^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , Urée et Ion guanidinium

## *La stabilité des protéines thermostables*

Les bactéries **thermophiles** vivent à des températures au-dessus de 60° C. Plusieurs de leurs enzymes présentent à la surface, une surabondance de ponts salins en vastes réseaux. Ainsi, le gain d'énergie libre stabilise la protéine. D'autres protéines sont stabilisées par une augmentation de la taille du coeur hydrophobe et/ou compactage de l'intérieur de la protéine

Des protéines **mésophiles** n'ont pas la stabilité maximale. Cette propriété pourrait favoriser la flexibilité structurale nécessaire au rôles physiologiques de ces protéines et promouvoir le dépliement des protéines qui doivent s'insérer dans des membranes ou les traverser

# STRUCTURE QUATERNAIRE

La plupart des protéines de masse moléculaire  $> 100$  kDa ont des **sous-unités** polypeptidiques qui s'associent selon une géométrie bien particulière. L'arrangement spatial de ces sous-unités s'appelle la **structure quaternaire** d'une protéine

La construction par sous-unités d'enzymes fournit la base structurale de la régulation de leurs activités

## *A. Interactions entre sous-unités*

Les protéines qui contiennent des sous unités identiques sont des **oligomères** et ses sous-unités identiques sont des **protomères**

Les sous-unités sont reliées par un seul axe de rotation .

Les sous unités ou protomères sont symétriques en nombre pair et ne sont reliés entre elles que par des liaisons faibles : Liaisons H, liaison salines et liaisons de Vander Wall's.

# Structure quaternaire de l'Hémoglobine

Tétramère constitués de 2 sous-unités alpha + 2 sous-unité  $\beta$   
(quasi homotétramère)

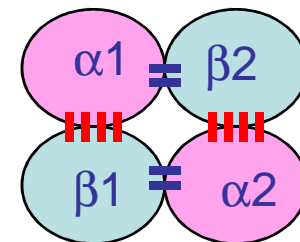
Sous-unités alpha et  $\beta$  = homologues de la myoglobine

- 18 % d'identités
- présence de résidus invariants (par ex. HisE7, HisF8, PheCD1)

Chaque sous-unité possède un hème et est donc capable de fixer un  $O_2$   
(4  $O_2$  au total)

Arrangement des sous-unités: dimères de dimères

contacts :  $\alpha 1$ - $\beta 1$  ou  $\alpha 2$ - $\beta 2$ : 35 résidus  
 $\alpha 1$ - $\beta 2$  ou  $\alpha 2$ - $\beta 1$ : 19 résidus  
 $\alpha 1$ - $\alpha 2$  ou  $\beta 1$ - $\beta 2$ : guère d'interactions



# Structures de (a) la désoxyHb (a) et (b) l'oxyHb

