

Les différents niveaux de structure

I Structure primaire ou séquence

C'est l'enchaînement de tous les acides aminés liés par des liaisons covalentes. Cette information est unidimensionnelle. Cette structure est conservée lors d'une dénaturation (sauf s'il y a hydrolyse des liaisons peptidiques). On compte de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale.

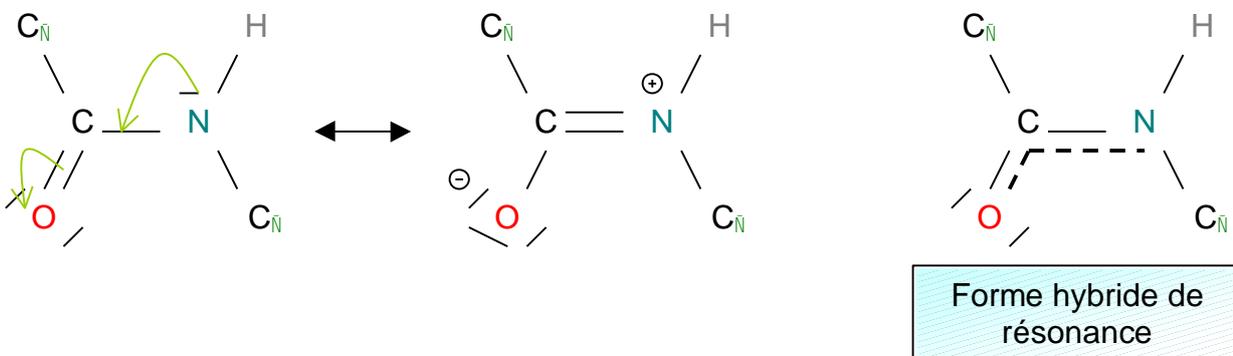
Ex : Lysozyme du blanc d'œuf

```
Lys-Val-Phe-Gly-Arg-Cys-Glu-Leu-Ala-Ala-10
Ala-Met-Lys-Arg-His-Gly-Leu-Asp-Asn-Tyr-20
Arg-Gly-Tyr-Ser-Leu-Gly-Asn-Trp-Val-Cys-30
Ala-Ala-Lys-Phe-Glu-Ser-Asn-Phe-Asn-Ser-40
Gln-Ala-Thr-Asn-Arg-Asn-Thr-Asp-Gly-Ser-50
Thr-Asp-Tyr-Gly-Val-Leu-Gln-Ile-Asn-Ser-60
Arg-Trp-Trp-Cys-Asn-Asp-Gly-Arg-Thr-Pro-70
Gly-Ser-Arg-Asn-Leu-Cys-Asn-Ile-Pro-Cys-80
Ser-Ala-Leu-Gln-Ser-Ser-Asp-Ile-Thr-Ala-90
Thr-Ala-Asn-Cys-Ala-Lys-Lys-Ile-Val-Ser-100
Asp-Gly-Asp-Gly-Met-Asn-Ala-Trp-Val-Ala-110
Trp-Arg-Lys-His-Cys-Lys-Gly-Thr-Asp-Val-120
Arg-Val-Trp-Ile-Lys-Lys-Gly-Cys-Arg-Leu 129
```

A. La liaison peptidique



La formation de cette liaison est thermodynamiquement défavorable, il y a donc besoin d'énergie pour la créer. Cependant, cette liaison est très stable.

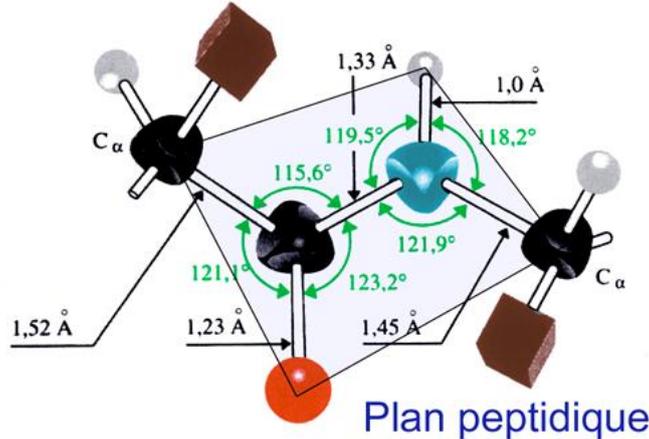


On remarque qu'elle est stabilisée par résonance, ce qui a plusieurs conséquences :

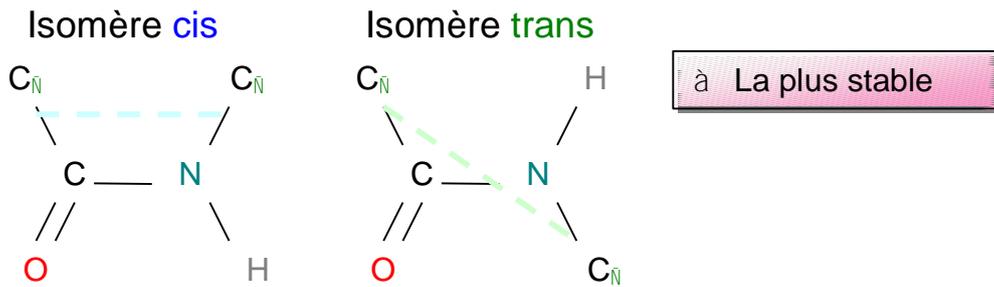
- q Caractère partiellement double :
- q Longueur de liaison entre celle d'une double et d'une simple liaison

- q Empêchement de la libre rotation autour de la liaison peptidique
- q Caractère polaire :
- q Liaison très hydrophile
- q Moment dipolaire

On observe alors que les atomes de la liaison peptidique sont dans le même plan. On définit alors le plan peptidique.



Seulement deux configurations sont alors possibles pour la liaison peptidique :

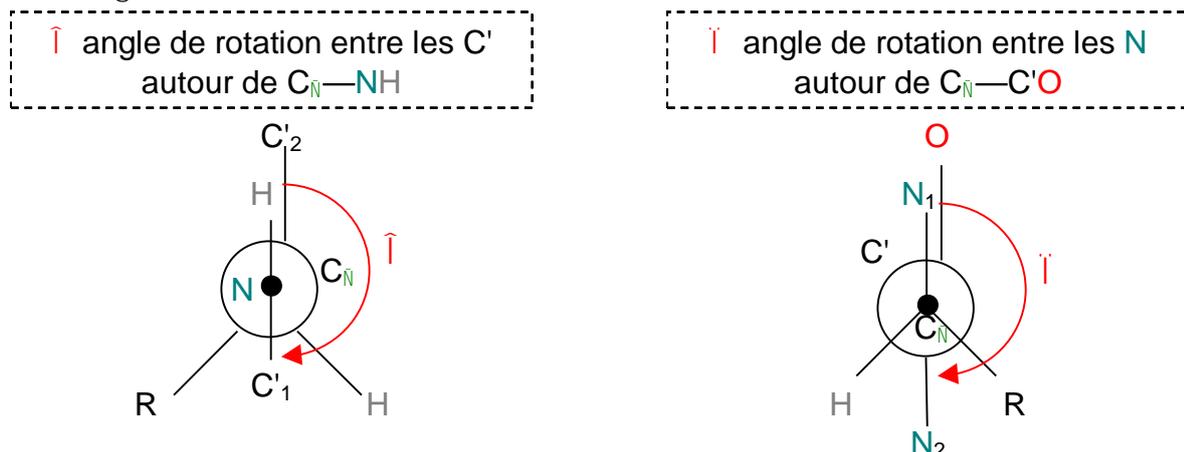


B. Atome de carbone pivot

Des rotations sont alors possibles autour des C_N qui deviennent des pivots entre chaque plan, d'où une certaine flexibilité de la chaîne polypeptidique. La protéine a donc un nombre infini de conformations potentielles.

Cependant, dans les conditions physiologiques (notamment de pH, de température et de force ionique), l'activité biologique ne dépend que de quelques conformations privilégiées.

Pour caractériser la position des plans peptidiques, on prend en compte les angles de rotation dans la projection de Newman à l'intersection de deux demi-plans : les angles dièdres.



à L'angle ϑ , l'angle de torsion entre les R autour de la liaison peptidique, normalement contraint à 180° pour la configuration trans et à 0° pour la configuration cis.

à L'angle φ , l'angle de rotation autour de C_N-C_O , et un deuxième entre C_N-C_O , si l'acide aminé en question possède des carbones asymétriques.

Toutes les combinaisons ne sont pas envisageables. Prenons par exemple le cas où la chaîne polypeptidique est en pleine extension (= plans peptidiques alignés) :

q $\hat{\tau} = 180^\circ$ et $\hat{\tau} = 180^\circ$: conformation stable

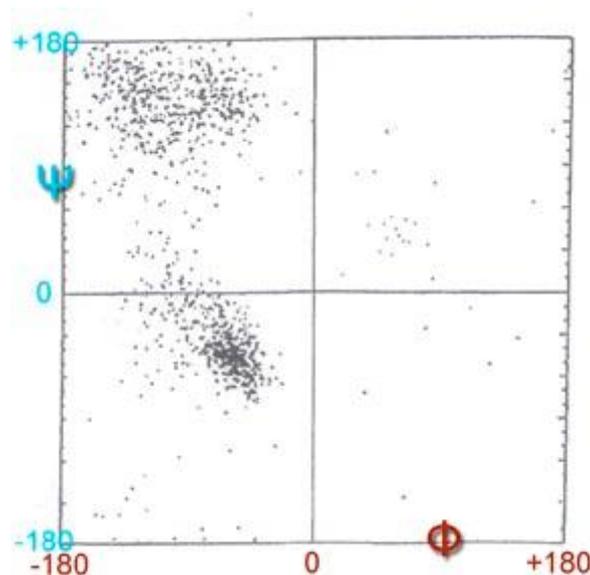
q $\hat{\tau} = 180^\circ$ et $\hat{\tau} = 0^\circ$: H très proches, conformation impossible

q $\hat{\tau} = 0^\circ$ et $\hat{\tau} = 180^\circ$: O très proches, conformation impossible

è Les conformations ont donc des limites. Celles-ci sont dues à la gêne stérique et/ou aux répulsions de Van der Waals.

Ainsi, la fonction d'une protéine dépend de conformations privilégiées de la molécule, appelée conformation native qui correspond à des positions précises des plans peptidiques (définis par $(\hat{\tau}_i, \hat{\tau}_i)$).

On a donc pour chaque acide aminé, une valeur de $\hat{\tau}$ et $\hat{\tau}$, ce qui nous permet de tracer le diagramme de Ramachandran. Un point correspond à un acide aminé.



II Structure secondaire

A. Introduction

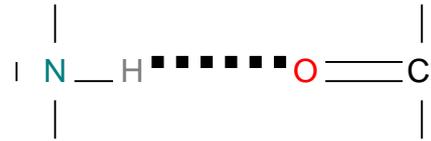
On ne prend en compte que certaines portions de la chaîne polypeptidique où les acides aminés ont un arrangement spatial ordonné et régulier. On n'indique pas les chaînes latérales.

L'organisation de la structure secondaire est locale, non aléatoire et ordonnée. Ces structures sont stabilisées par les liaisons hydrogènes. Les principales structures sont les hélices \hat{N} et les feuillets \hat{O} .

B. Liaisons hydrogènes

Ces liaisons stabilisent les structures secondaires. Ce sont des liaisons faibles, de force électrostatique et à peu près d'énergie -20 à -30 kJ.mol^{-1} . La distance de la liaison est d'à peu près $0,2$ ou $0,3 \text{ nm}$. Cette liaison joue des rôles fondamentaux en biologie.

Dans les cas des acides aminés, les liaisons hydrogènes s'effectuent entre $\text{N}-\text{H}$ et $\text{C}'\text{O}$.

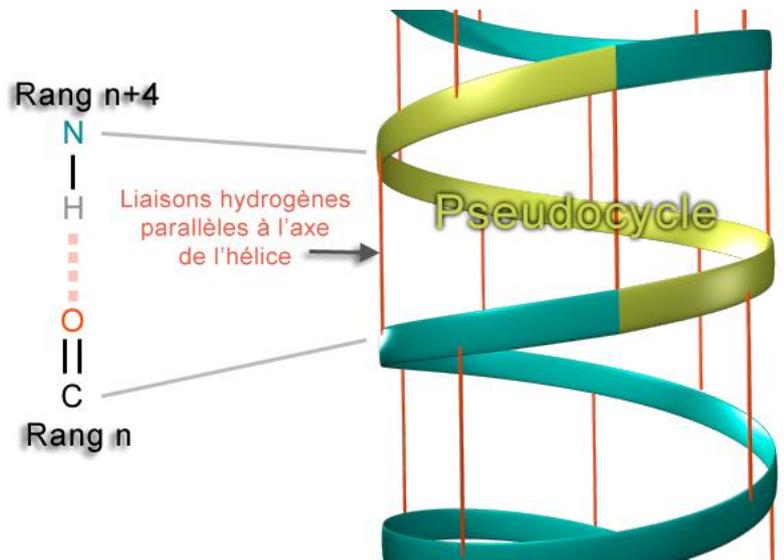


C. L'hélice $\tilde{\text{N}}$

Elle est localisée (certains acides aminés), répétitive (sa longueur varie en fonction du nombre de motifs répétés) et continue (acides aminés consécutifs).

C'est un arrangement hélicoïdal des acides aminés. Son pas est à droite et mesure 3,6 acides aminés par tour et par incrément de $0,15 \text{ nm}$.

On peut identifier à l'intérieur de cette hélice une répétition d'un pseudocycle de 13 atomes. L'hélice $\tilde{\text{N}}$ est stabilisée par des liaisons hydrogènes entre les acides aminés.



À cause de la conformation imposée aux acides aminés pour conserver la forme hélicoïdale, les angles $\hat{\tau}$ et $\hat{\nu}$ restent constants :

$$\hat{\tau} = -60^\circ \text{ et } \hat{\nu} = -50^\circ$$

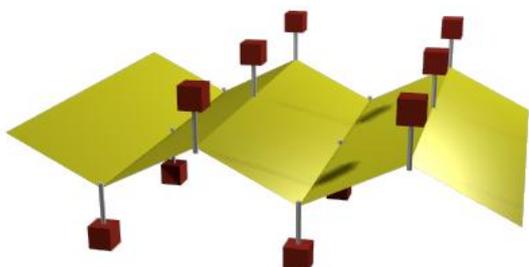
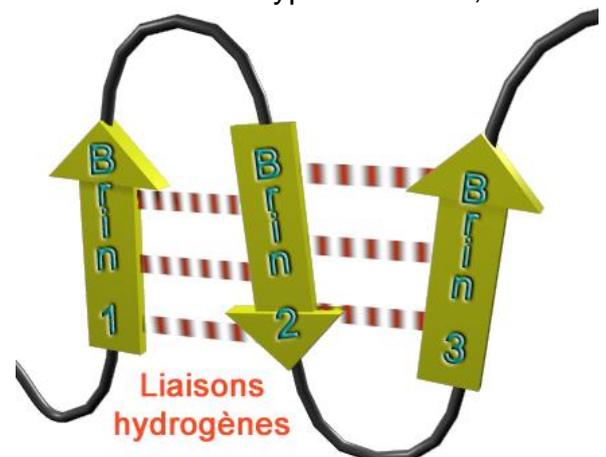
On retrouve toutes les chaînes latérales orientées vers l'extérieur de l'hélice. Ainsi certains acides aminés ne peuvent pas participer aux hélices à cause de leur forme. On trouve essentiellement dans les hélices $\tilde{\text{N}}$ Ala, Glu, Leu et Met tandis que Gly et Pro stoppent une hélice.

On désigne une hélice $\tilde{\text{N}}$ par $3,6_{13}$; 3,6 est le nombre d'acides aminés par tour et 13 est le nombre d'atomes dans un pseudocycle. Il existe d'autres types d'hélices, mais l'hélice $\tilde{\text{N}}$ est la plus fréquente.

D. Les feuillets $\hat{\text{O}}$

Les feuillets $\hat{\text{O}}$ sont localisés, répétitifs et discontinus. Les liaisons hydrogènes jouent encore le rôle de stabilisateurs dans ce modèle.

On distingue deux type de feuillets : parallèles (dans le même sens) et antiparallèles (dans un sens puis dans l'autre) comme sur le schéma-



Les chaînes latérales se retrouvent alors perpendiculaire au feuillet et de part et d'autre. Les feuillets $\hat{\text{O}}$

antiparallèles sont les plus stables, car les atomes impliqués dans les liaisons hydrogènes sont alignés.

Ici encore, la configuration impose des angles précis pour conserver sa structure :

à **Parallèles** : $\hat{\alpha} = -120^\circ$ et $\hat{\beta} = +115^\circ$

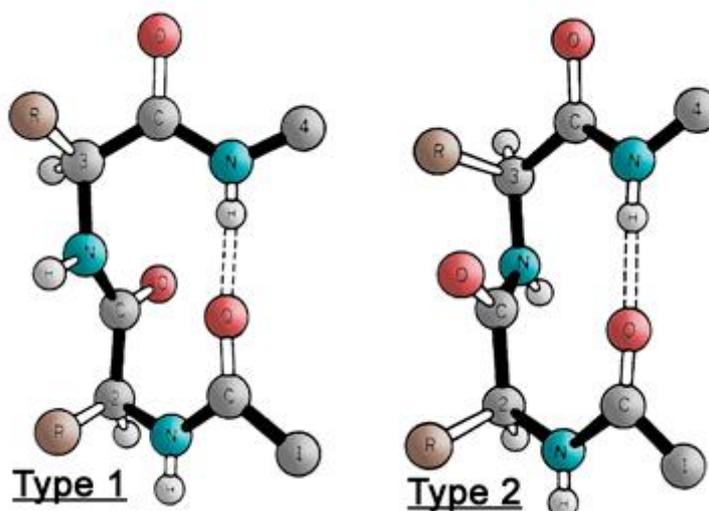
à **Antiparallèles** : $\hat{\alpha} = -140^\circ$ et $\hat{\beta} = +135^\circ$

Certains résidus sont plus favorables à la formation de feuillets β tels que Val, Ile, Phe, Tyr, Trp et Thr.

E. Les coudes β

Ces coudes sont nécessaires à tous les endroits nécessitant une courbure. Il y a un changement brutal de la direction de la chaîne peptidique. Cette courbure est indispensable aux feuillets β antiparallèles.

Elle est formée de quatre acides aminés successifs. Elle est continue et non répétitive. Une seule liaison hydrogène stabilise cette structure. On distingue deux types de coudes β . Le type 1 est plus favorable.



On remarque que le deuxième résidu est toujours une Proline. En effet son hétérocycle impose un angle parfait pour le coude.

F. Les structure supersecondaires ou motifs de repliement

Ce sont en fait des associations de structures secondaires. On a ainsi mis en évidence des complexes connus. Par exemple, la structure hélice-coude-hélice est une séquence fixatrice de calcium.

G. Conclusion

	Caractéristiques		
Hélice α	Localisé	Continu	Répétitif
Feuillets β	Localisé	Discontinu	Répétitif
Coudes β	Localisé	Continu	Non répétitif

à Tous ces modèles sont stabilisés par des liaisons hydrogènes.

I Dans les protéines naturelles :

	Protéines globulaires	Protéines fibreuses
Hélices \tilde{N}	25 à 30 %	45 à 75 % car très adaptées à leur fonction
Feuillets \tilde{O}	30 %	10 à 20 %
Coudes \tilde{O}	25 %	10 à 20 %
Acides aminés non engagés	10 à 15 %	10 à 15 %

III Structure tertiaire

A. Introduction

La structure tertiaire prend en compte la protéine dans son intégralité. Celle-ci est entièrement repliée dans l'espace. En observant sa structure tridimensionnelle, on définit la structure biologiquement active, l'état natif.

I Caractéristiques :

Des acides aminés éloignés dans la chaîne polypeptidique peuvent être physiquement proches. Les molécules d'eau jouent un rôle important dans la structuration des protéines. Celle-ci se fait de manière à avoir l'état le plus stable.

I Éléments de structure :

Les protéines disposent des éléments de structure suivants : hélices \tilde{N} , feuillets \tilde{O} (parallèles ou antiparallèles), coudes \tilde{O} et chaînes latérales.

I Implication des chaînes de structures :

Les chaînes latérales jouent un rôle dans la stabilité de la structure tertiaire, grâce à 4 types d'interactions non covalentes et un type d'interaction covalente.

B. Interactions entre chaînes latérales

1) Les liaisons hydrogènes

Elles interviennent parmi les acides aminés suivants :

- à Résidus alcools, hétérocycles : Ser, Thr, Tyr, Asn, Gln, Cys, Trp
- à Résidus acides carboxyliques : Asp, Glu
- à Résidus amines : Lys, Arg, His

2) Les liaisons ioniques

Seulement entre les acides aminés ionisés à pH 7 :

- à Résidus anioniques : Asp, Glu
- à Résidus cationiques : Lys, Arg, His

C'est le résultat de la formation de ponts salins entre les chaînes latérales de charges opposées. Cependant ces interactions sont affaiblies par l'eau. Cette interaction n'est pas la plus importante.

3) Interactions de Van der Waals

C'est une interaction très faible. Cependant, tous les atomes électriquement neutres étant concernés, la contribution de cette force est significative.

4) L'effet hydrophobe

Cette interaction est le résultat de multiples facteurs permettant aux acides aminés hydrophobes de minimiser leur contact avec les molécules d'eau ; les acides aminés hydrophobes migrent vers le cœur de la protéine.

5) Interaction covalente

C'est l'interaction créée par les pont disulfures entre Cystéines. Cette liaison est formée après la traduction.

6) Bilan

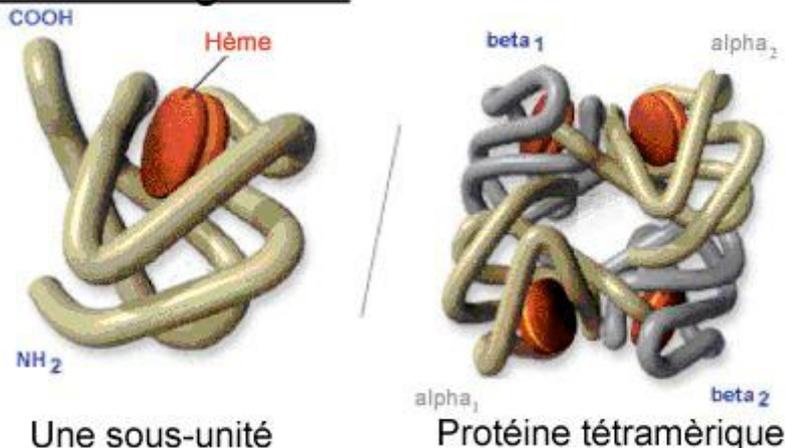
On peut noter que la contribution individuelle des interactions non covalentes est faible, mais grâce à leur nombre élevé elles contribuent à la cohésion de la structure tridimensionnelle. Les ponts disulfures viennent renforcer la cohésion de la structure tertiaire.

è Ces interactions sont nécessaires à la fonction des protéines. Elles permettent une certaine flexibilité et une dynamique moléculaire.

IV Structure quaternaire

La structure quaternaire ne s'applique seulement qu'à certaines protéines. Ces protéines possèdent des sous-unités protéiques, identiques ou différentes. Leur cohésion est assurée par des liaisons faibles : liaisons hydrophobes, électrostatiques et ioniques.

Ex : Hémoglobine



Les sous-unités peuvent apporter de nouvelles fonctions à la protéine :

q Transmission de signaux cellulaires (protéines membranaires)

q Moyen fin de régulation d'activité

q Coopération

La coopération est le fait que la liaison d'une sous-unité avec un ligand influence l'affinité des autres sous-unités. Une coopération positive fait que la liaison d'un ligand augmente l'affinité, une coopération négative, c'est la contraire ...

q Allostérie

(Pour plus de détails sur l'allostérie, aller voir dans DEUG SV2,
" Interprétation et contrôle du métabolisme")

q Récepteurs membranaires