

Centre de Biochimie Structurale  
Université de Montpellier I  
CBS  
29, rue de Navacelles  
34090 MONTPELLIER cedex

# Introduction à la structure des protéines

Christian ROUMESTAND

(04 67 41 77 04)

[christian.roumestand@cbs.cnrs.fr](mailto:christian.roumestand@cbs.cnrs.fr)

Cécile DUBOIS

[dubois@mserv.cbs.cnrs.fr](mailto:dubois@mserv.cbs.cnrs.fr)

H. Heslot: l'ingénierie des protéines et ses applications.

C. Branden & J. Tooze: Introduction to proteine structure.

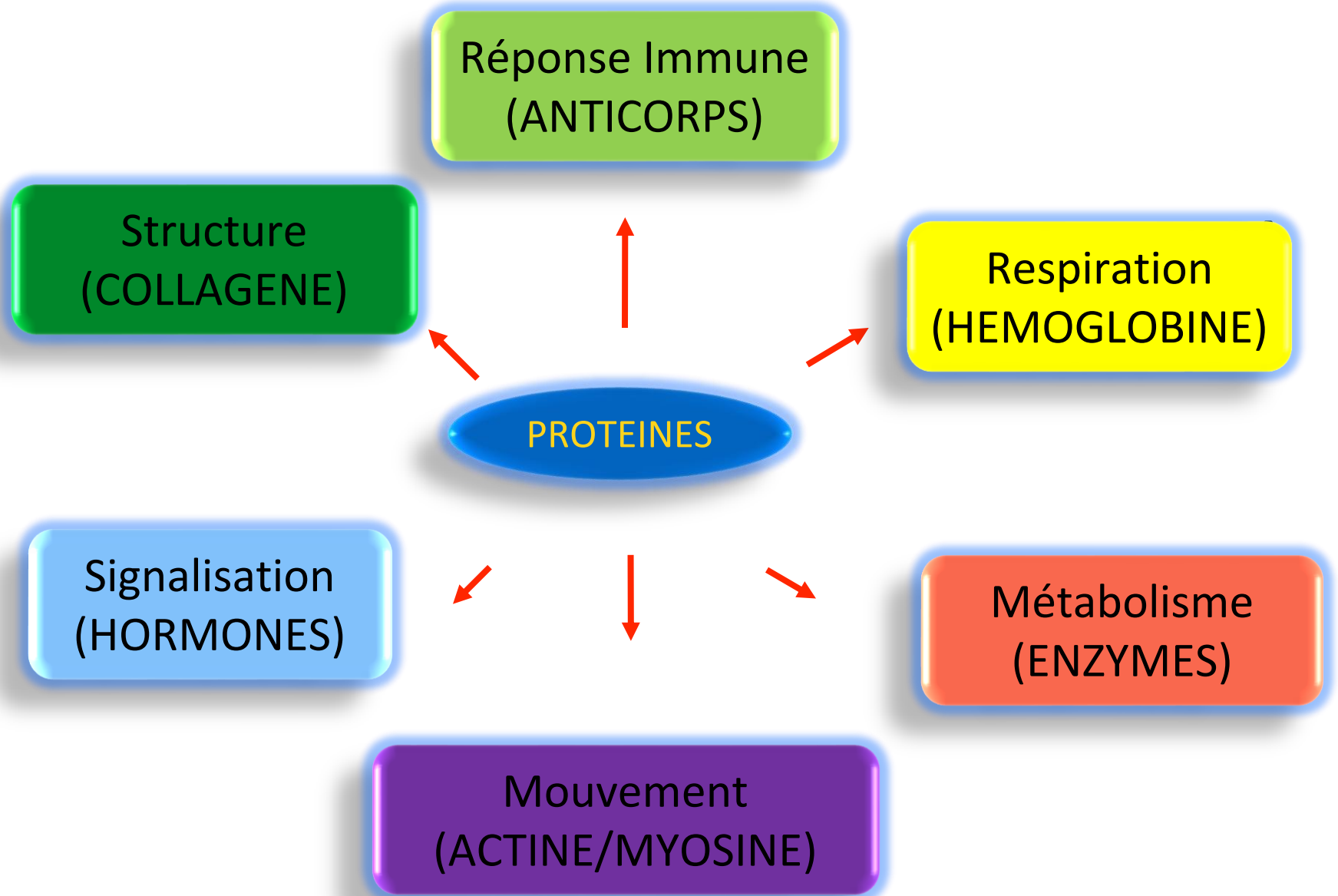
T.E. Creighton: Proteins, structures and molecular principles.

L. Stryer: Biochemistry.

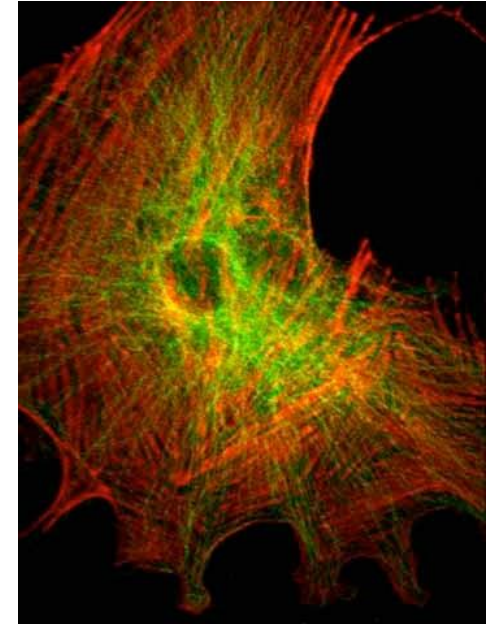
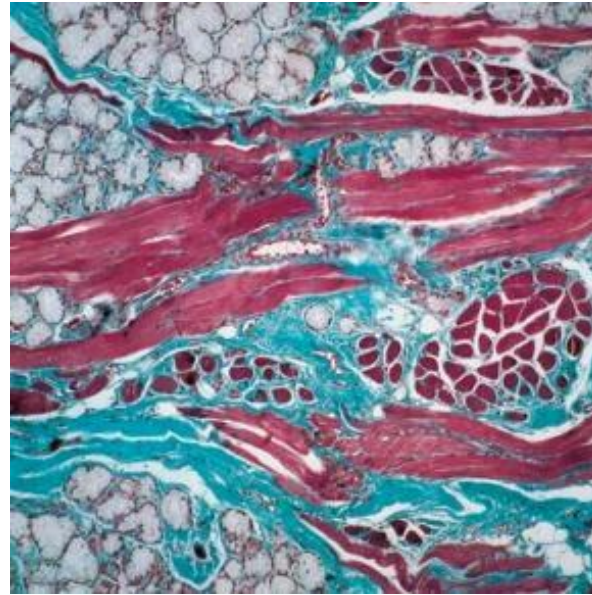
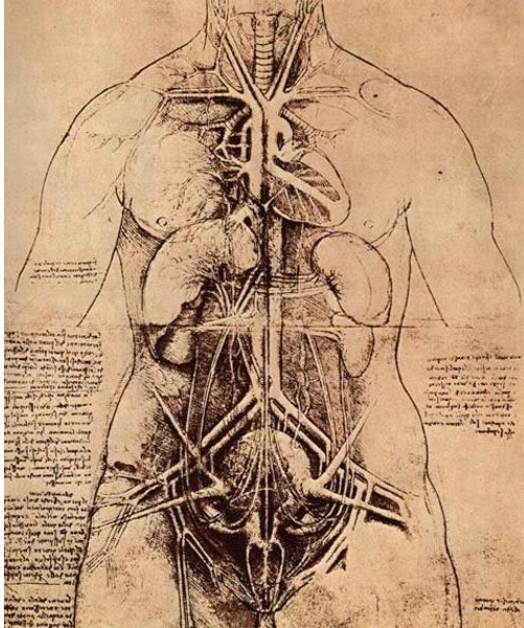
Lehninger: Principles of Biochemistry

# FONCTION DES PROTEINES

Molécules fonctionnelles dans les organismes

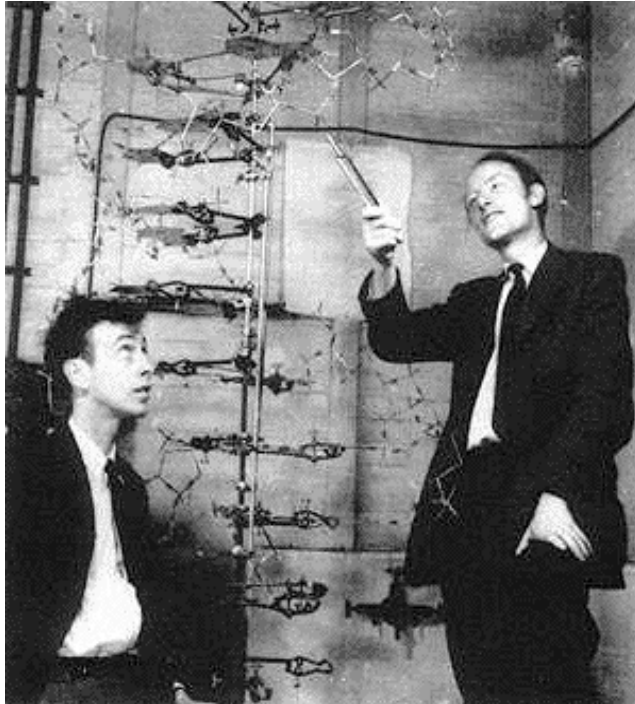
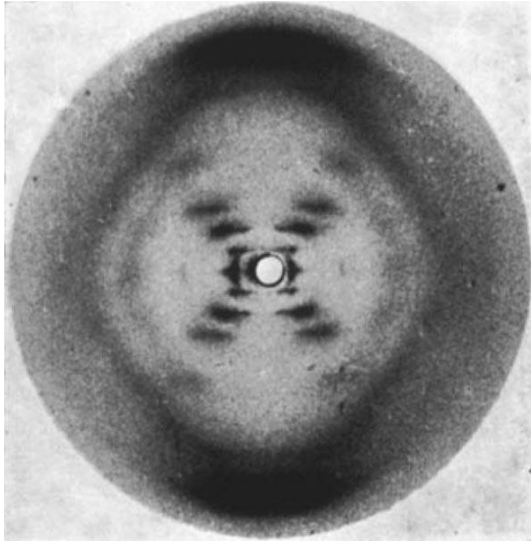


L'observation "visuelle" des objets du Vivant donne une information directe, souvent indispensable



Ceci est vrai à toutes les échelles y compris l'échelle atomique

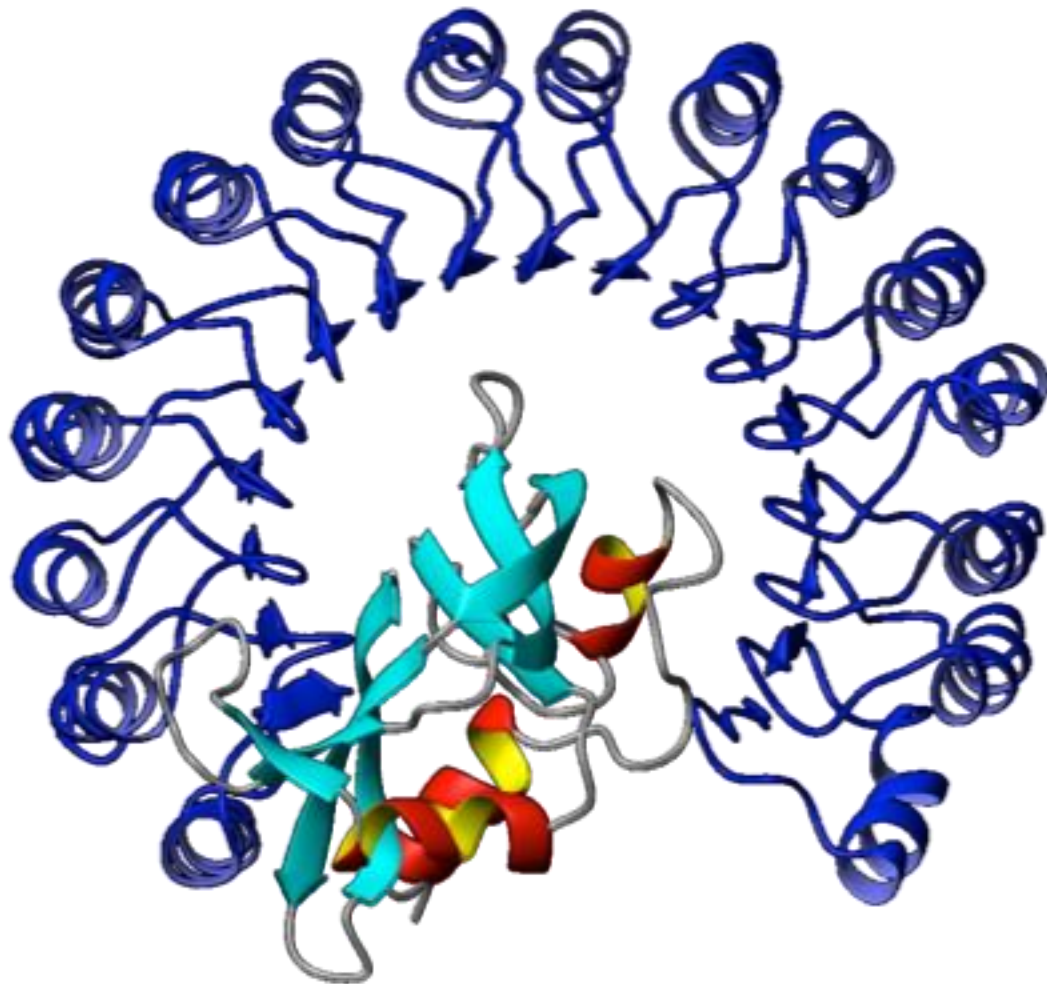
# Modèle de l'ADN (1953)



- Appariements des bases
- Code génétique
- Réplication semi-conservative

# Ribonucléase

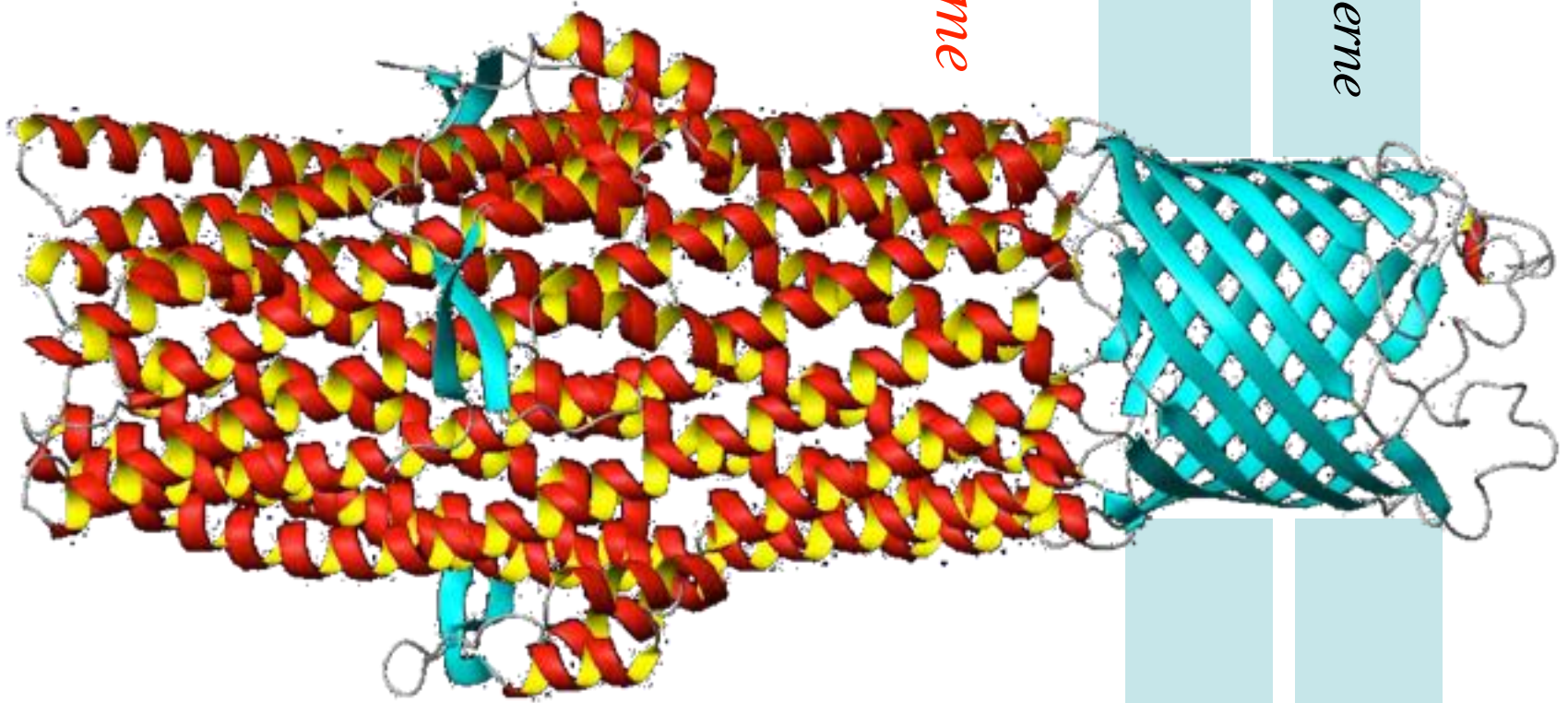
+ inhibiteur placentaire



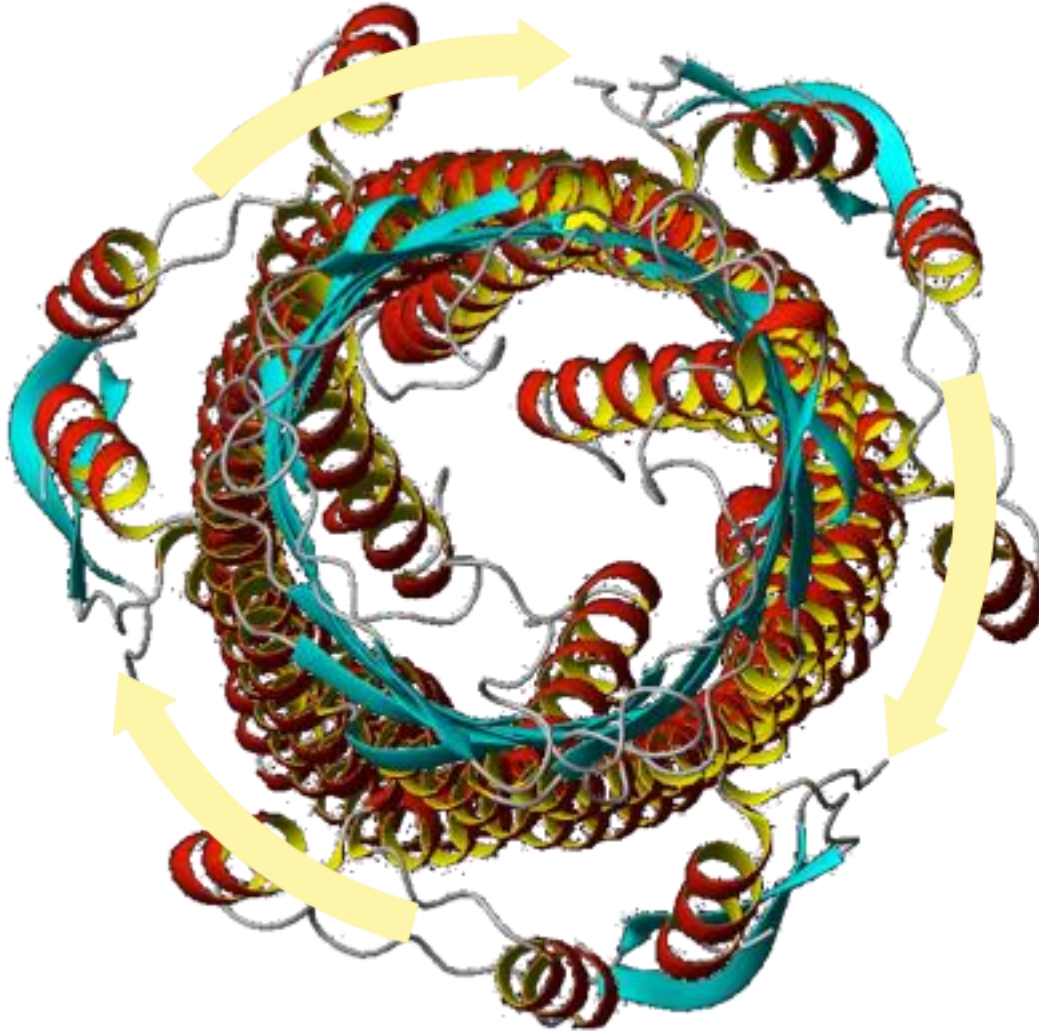
# Pompe d'efflux bactérienne TolC

*Périplasma*

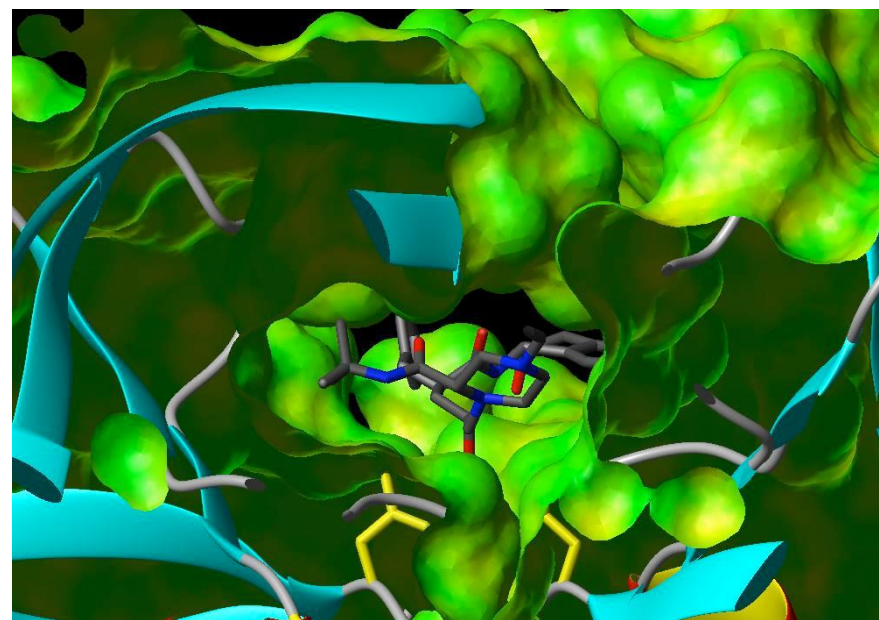
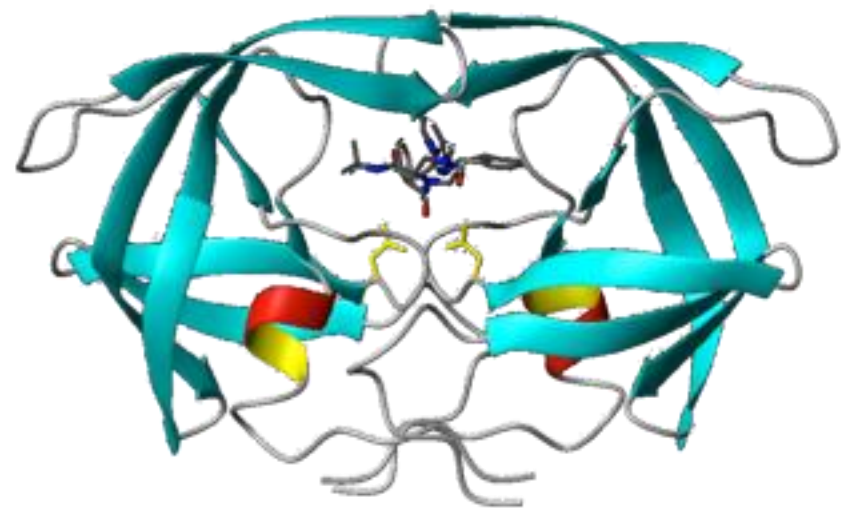
*Paroi externe*



TolC fonctionne comme un  
diaphragme à iris

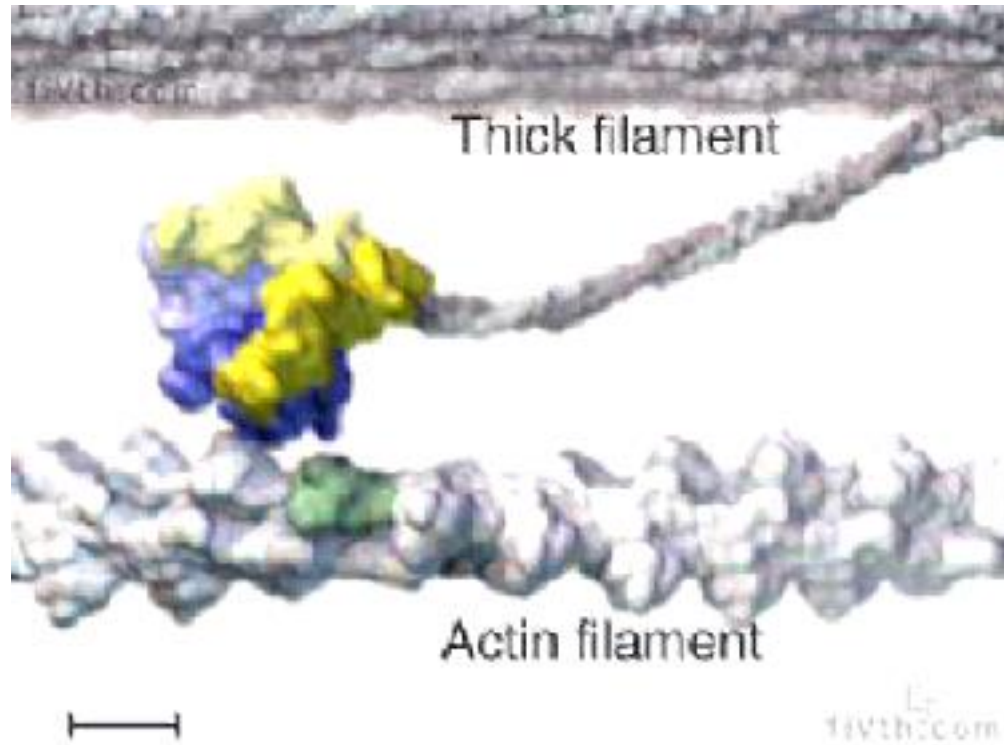


# Anti-protéase VIH





# Moteurs moléculaires : Actine/Myosine



Modèle basé sur les structures RX de myosine bloquée à différents états du cycle.

# I- LES ATOMES CONSTITUTIFS DE LA MATIERE ORGANIQUE

Atome	Isotopes	Abondance Naturelle (%)	Nombre de Spin
C	$^{12}\text{C}$	99	0
	$^{13}\text{C}$	1	1/2
	$^{14}\text{C}^*$		
H	$^1\text{H}$	99,98	1/2
	$^2\text{H}$	0,02	1
	$^3\text{H}^*$		1/2
O	$^{16}\text{O}$	99,96	0
	$^{17}\text{O}$	0,04	5/2
	$^{18}\text{O}^*$		
N	$^{14}\text{N}$	99,63	1
	$^{15}\text{N}$	0,37	1/2
P	$^{31}\text{P}$	100	1/2
	$^{32}\text{P}^*$		

Mais aussi :

S, Métaux (Zn, Fe, Cu,...), Ca

# II- LES LIAISONS CHIMIQUES

1- Les liaisons fortes

A- Liaisons covalentes

B – Les ponts disulfures

2- Les liaisons faibles

A- Liaisons hydrogène

B- Liaisons ioniques

C – Les forces de Van de Walls

# A- Liaisons covalentes

## 1- Les liaisons fortes

Liaison où deux atomes se partagent deux électrons de leur couche externe (les électrons de valence) afin de former un doublet d'électron liant

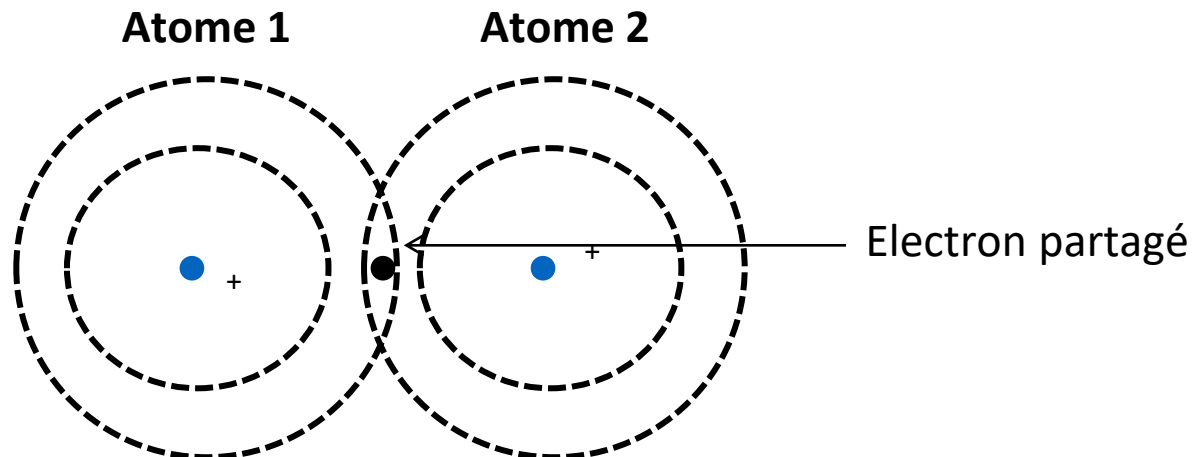
Type	Energie (kcal/mol)
O-H	110
C-H	99
N-H	93
C-C	83
C-N	70
C-S	62
S-S	51
C=O	170
C=N	147

Liaisons Simples :

2 atomes se partagent un e-

Liaisons Doubles :

partage de deux paires d'e-



# La polarité des liaisons covalentes:

Numéro atomique → 1 1,0 ← Masse atomique  
Nom → H ← Symbole atomique

Le tableau périodique des éléments est présenté avec les numéros atomiques et les masses atomiques. Les éléments sont classés par périodes (horizontales) et groupes (verticales). Les groupes sont numérotés de 1 à 10, et les périodes de 1 à 7.

Atome	Electronégativité
F	4,0
O	3,5
N	3,0
C	2,5
H	2,1
Na	0,9

Atome	Electronégativité
C	2,5
O	3,5
H	2,1
N	3,0

Diagramme de polarité des liaisons :

$$\delta^+ \text{C} = \text{O} \text{ --- } \text{H} \text{ --- } \text{N} \delta^-$$

Les liaisons sont représentées par des traits pleins pour les liaisons fortes et des traits pointillés pour les liaisons faibles. Les charges partielles  $\delta^+$  et  $\delta^-$  sont indiquées au-dessus et au-dessous des atomes respectivement.

Une liaison est dite polaire si la différence d'électronégativité entre les deux atomes est au moins égale à 0,5

**liaison O-H**

O(3,5) ---H(2,1)

→ Électrons plutôt du côté O

**Liaison C=O**

C(2,5) ---O(3,5)

→ Électrons plutôt du côté O

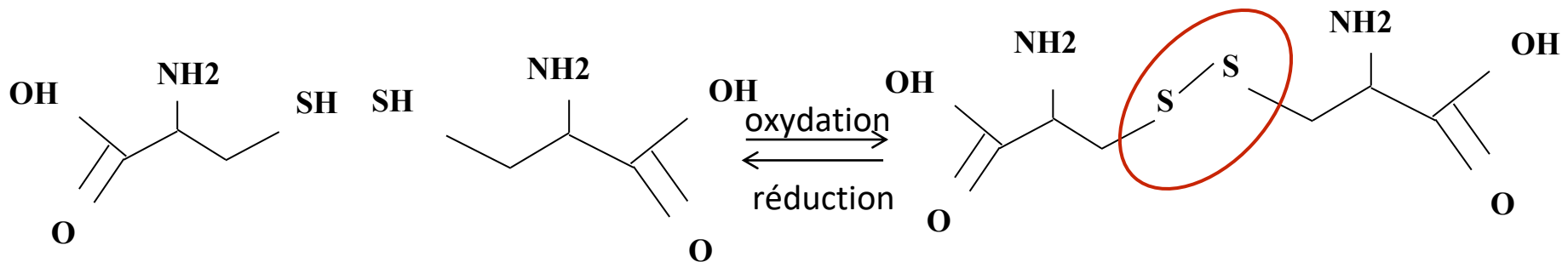
**Liaison C-H**

C(2,5) ---H(2,1)

→ La liaison n'est pas polaire

## B- Les ponts disulfures (un exemple particulier de liaison covalente)

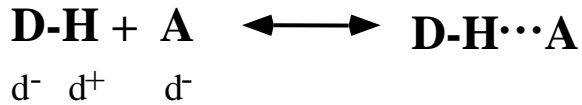
Un pont disulfure est une liaison covalente entre deux atomes de soufre (S), formé de façon post-traductionnelle par oxydation des fonctions thiols (SH) de deux cystéines



## A- Liaisons hydrogène

## 2- Les liaisons faibles

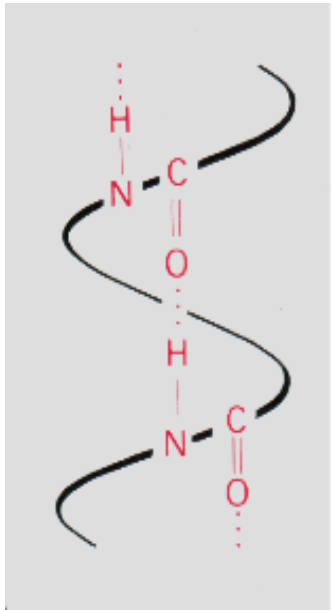
Interaction entre un atome d'hydrogène lié à un atome électronégatif (donneur) et d'un atome porteur d'un doublet libre (accepteur)



**A: atome accepteur**

**D: atome donneur**

La liaison H sera d'autant plus forte que D, H et A sont alignés



Liaison	Longueur (Å)
-O-H...O=C	2.70
-O-H...O-CO	2.63
-O-H...N	2.88
-N-H...O=C	3.04
-N <sup>+</sup> -H...O=C	2.93
-N-H...N	3.10

Liaison NH-OC entre atomes du squelette peptidique : stabilise les structures secondaires des protéines

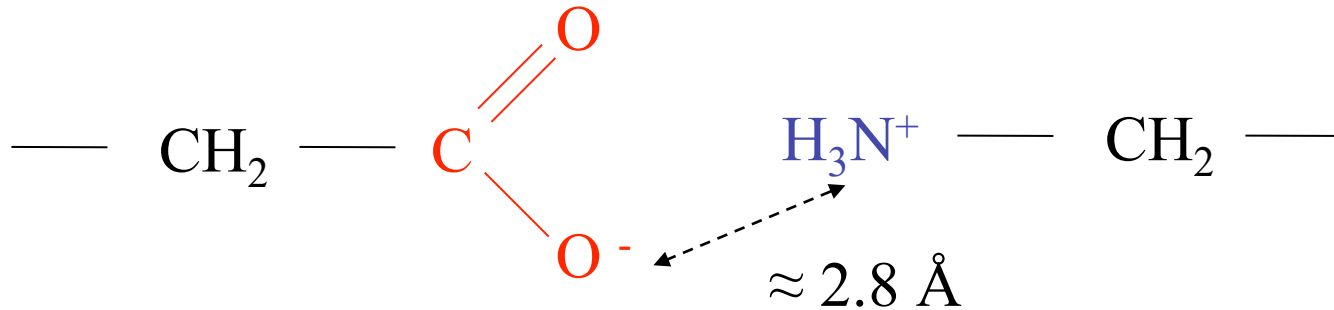
**3-7 Kcal/mol**

**La Liaison Hydrogène est hautement DIRECTIONELLE!**



## B- Liaisons ioniques

Une liaison entre deux éléments chimiques est dite ionique si la différence d'électronégativité entre ces deux éléments est trop importante, ils ne peuvent alors plus mettre en commun des électrons. La formation d'une liaison covalente n'est plus possible, les électrons ne sont plus partagés mais entièrement captés par l'atome le plus électronégatif qui devient un anion tandis que l'atome le moins électronégatif perd un ou des électrons devenant ainsi un cation



Force de Coulomb :

$$F = \frac{q_1 q_2}{r^2 D}$$

D = constante diélectrique

r = distance entre les deux ions

q<sub>1</sub> = charge de l'anion

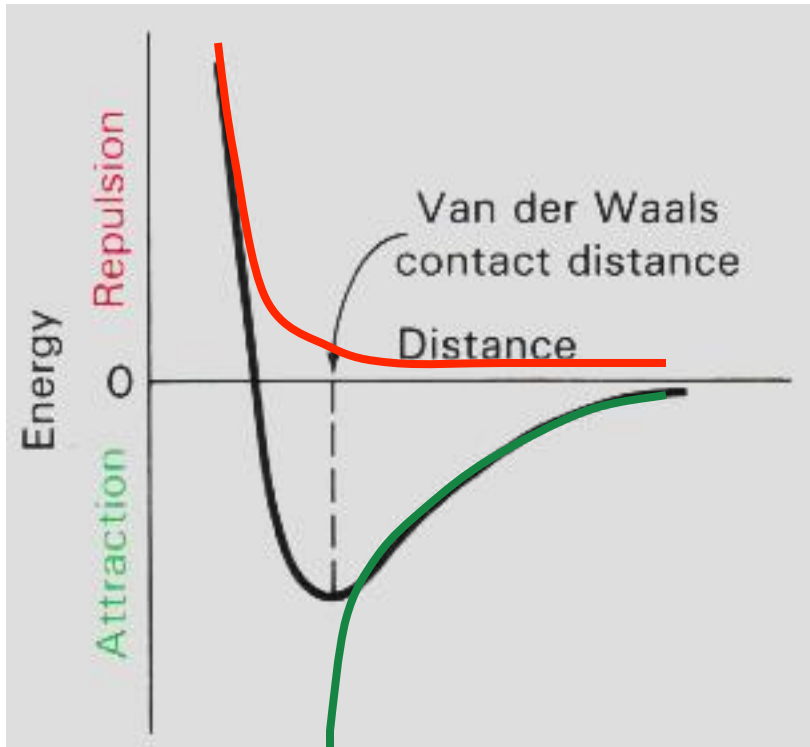
q<sub>2</sub> = charge du cation

**5 Kcal/mol**

## C – Les forces de Van de Walls

Potentiel interatomique du à une interaction électrique de faible intensité entre deux atomes ou molécules

Atome	Rayons de Van der Waals (nm)
H	0.12
O	0.14
N	0.15
C	0.17



Potentiel de  
Lennard-Jones

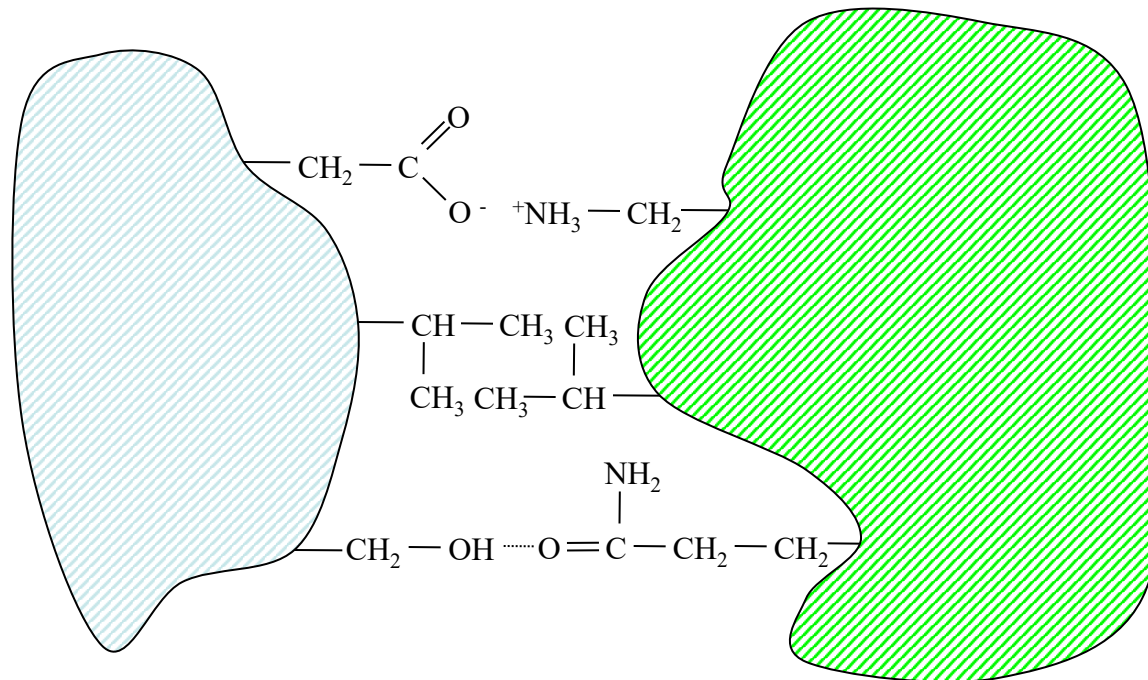
$$E_{wdw} = \frac{A}{r^{12}} - \frac{B}{r^6}$$

**0,5 Kcal/mol**

# CONSEQUENCES DES LIAISONS FAIBLES:

-Stabilité des protéines

-Interactions spécifiques



# III- STRUCTURE DES PROTEINES

1- Les acides aminés

2- Structure primaire

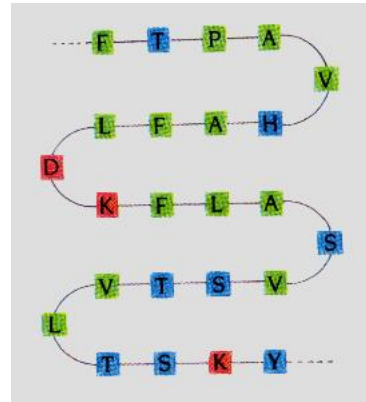
3- Structure secondaire

4- Structure tertiaire

5- Structure quaternaire

## Secondaire

Structure II<sup>aire</sup> : arrangement local de segments du **squelette** peptidique en structure régulière.

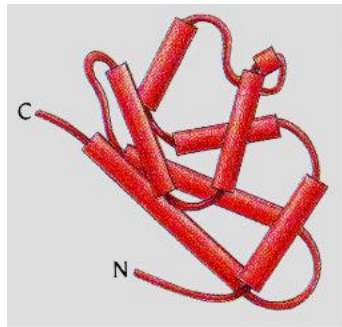


## Primaire

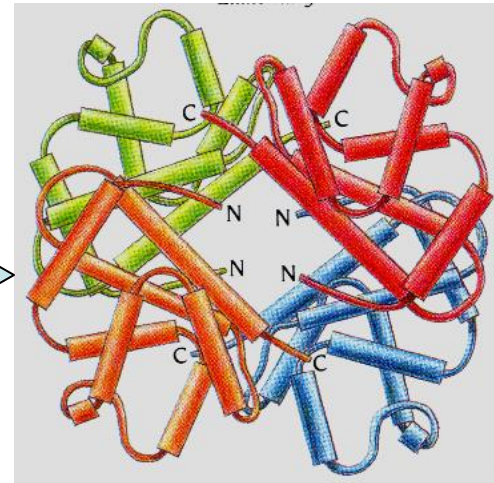
Structure I<sup>aire</sup> : **structure covalente** de la protéine (séquence). (oligopeptides, polypeptides, protéines...)

# La Structure des Protéines est Hiérarchisée

Structure III<sup>aire</sup> : structure 3D d'**une** chaîne polypeptidique. (arrangements 3D de structures II<sup>aires</sup> en domaines).



## Tertiaire

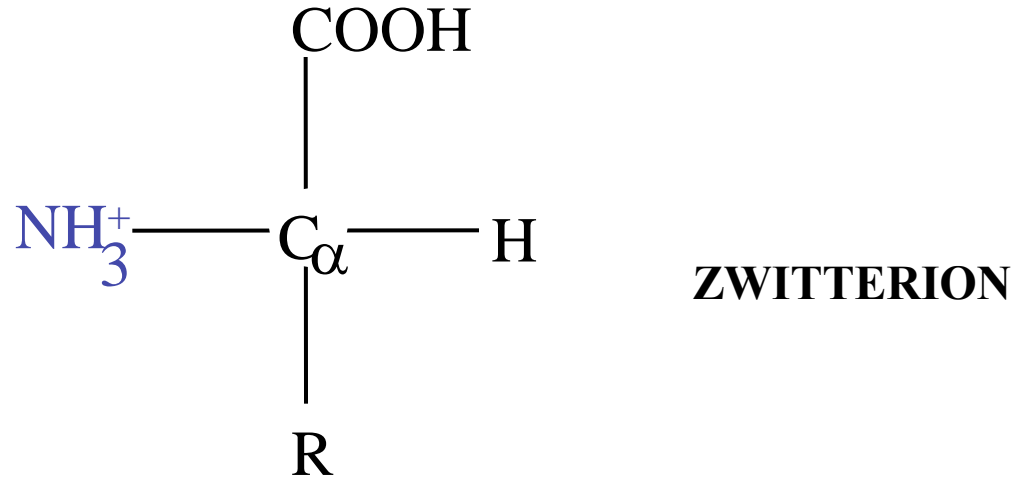


## Quaternaire

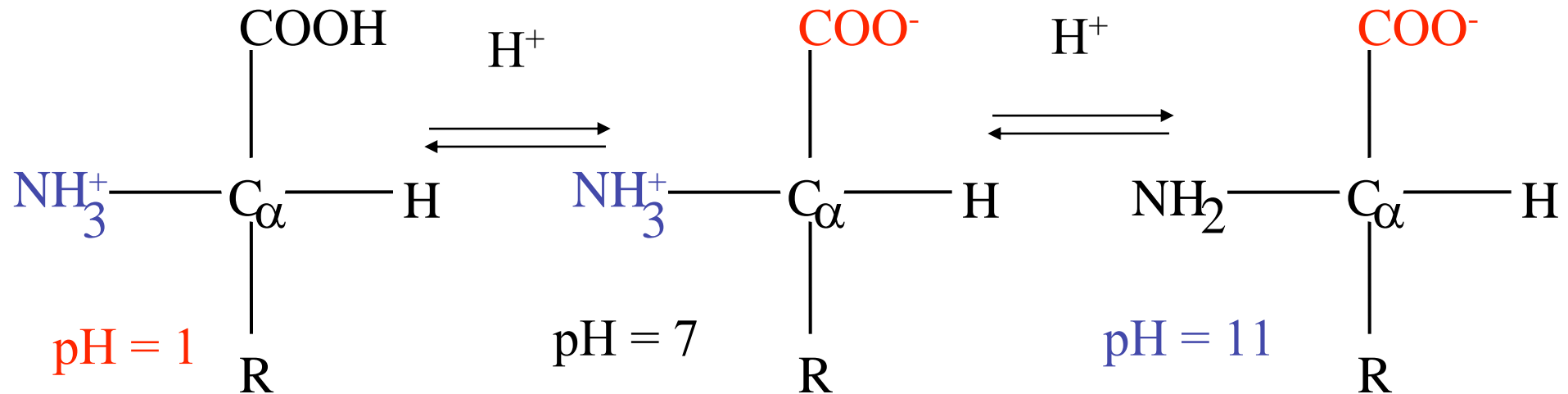
Structure IV<sup>aire</sup> : arrangement 3D de **plusieurs** chaînes polypeptidiques (sous-unités) ayant acquis une structure III<sup>aire</sup>.

# 1- Les acides aminés

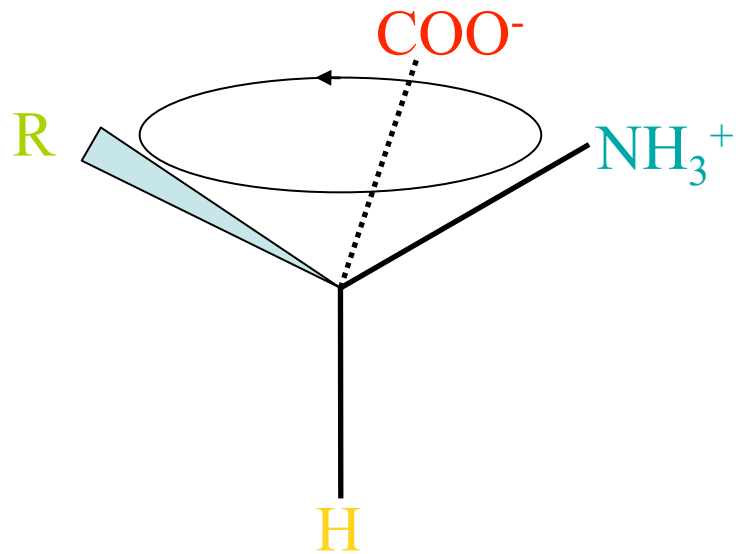
## Le "Motif Structural" de base des Protéines



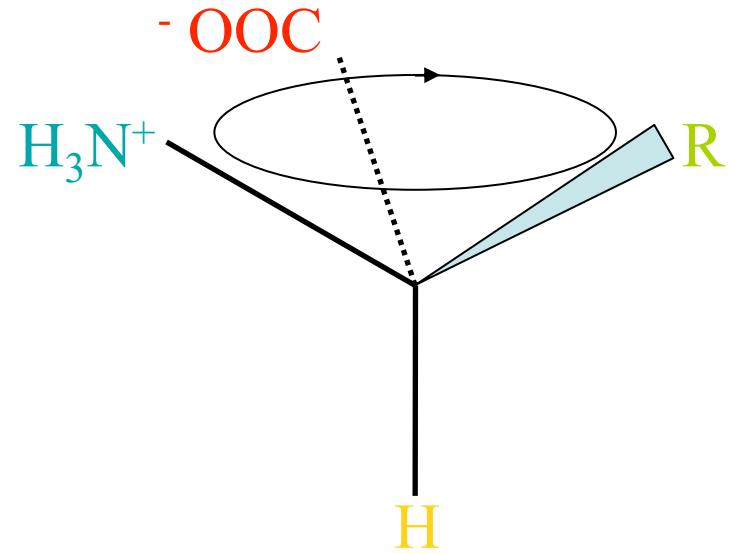
## Ionisation des acides aminés en fonction du pH:



# Les Acides Aminés sont des Molécules Chirales



**S (Levogyre)**



**R (Dextrogyre)**

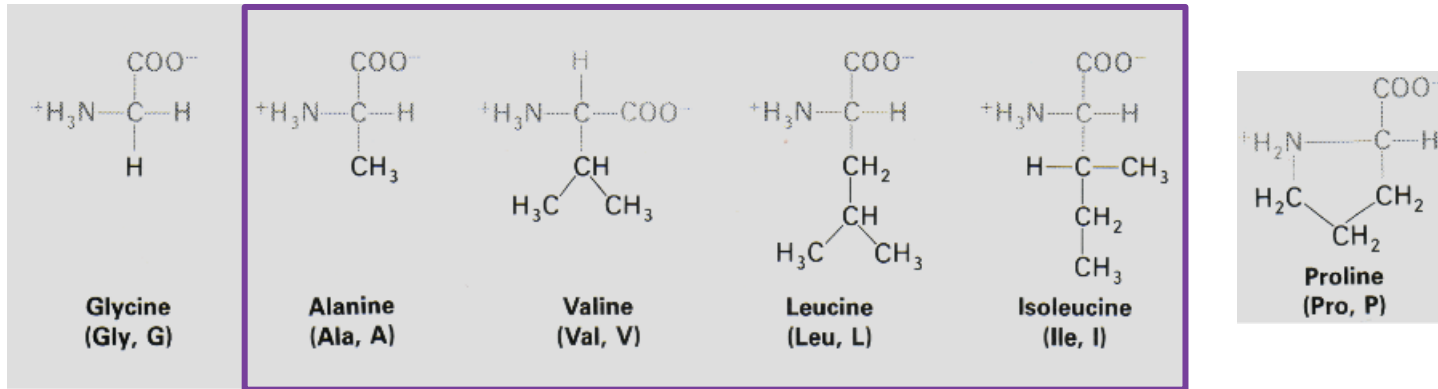
non superposable à son image dans le miroir

# Les Acides Aminés Naturels

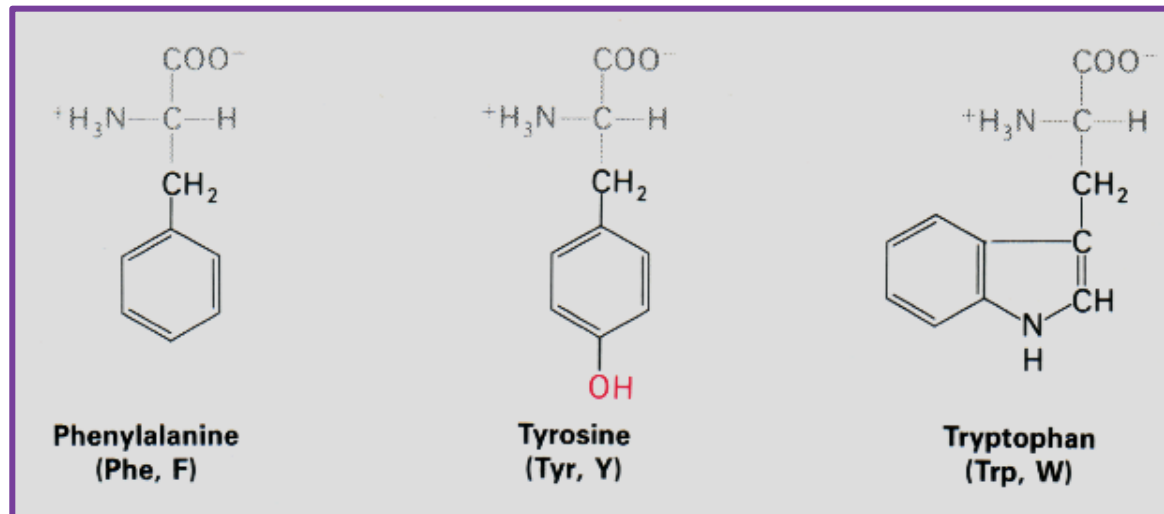
Acide Aminé	"Code 3 Lettres"	"Symbole 1 lettre"	Fréquence
Alanine	Ala	A	9,0
Arginine	Arg	R	4,7
Asparagine	Asn	N	4,4
Acide Aspartique	Asp	D	5,5
Cystéine	Cys	C	2,8
Glutamine	Gln	Q	3,9
Acide Glutamique	Glu	E	6,2
Glycine	Gly	G	7,5
Histidine	His	H	2,1
Isoleucine	Ile	I	4,6
Leucine	Leu	L	7,5
Lysine	Lys	K	7,0
Méthionine	Met	M	1,7
Phénylalanine	Phe	F	3,5
Proline	Pro	P	4,6
Serine	Ser	S	7,1
Threonine	Thr	T	6,0
Tryptophane	Trp	W	1,1
Tyrosine	Tyr	Y	3,5
Valine	Val	V	6,9



# Les Acides Aminés à Chaînes Latérales Aliphatiques.



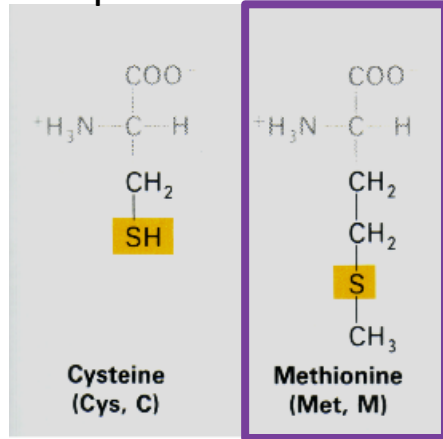
# Les Acides Aminés Aromatiques



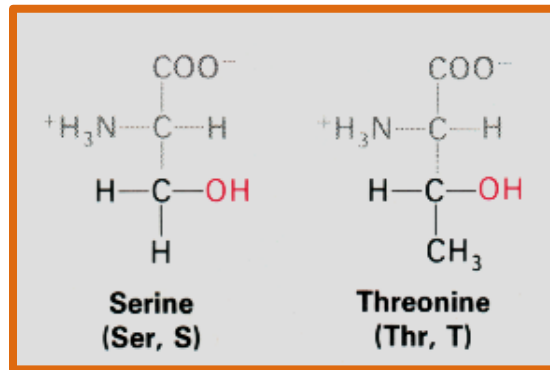
hydrophobes

# Les Acides Aminés Polaires

-Groupement Soufre :



-Groupement hydroxyle :



hydrophile

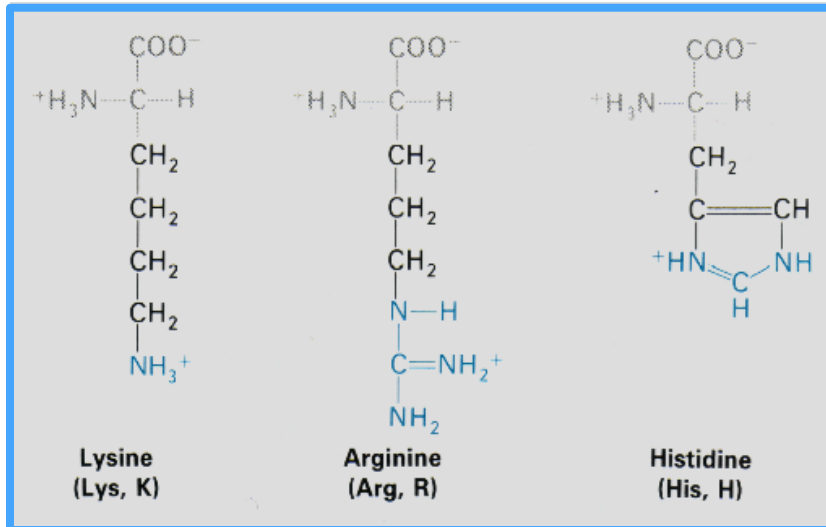
hydrophobes

Chargé +

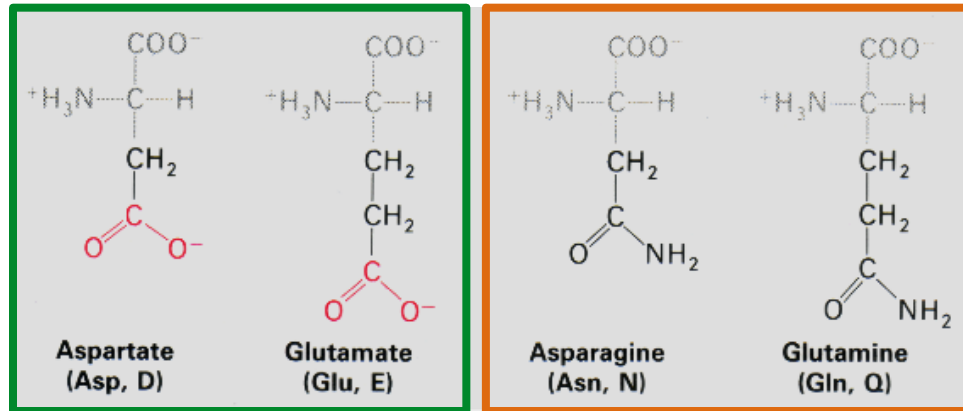
Chargé -

# Les Acides Aminés Ionisables

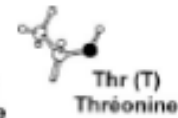
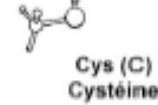
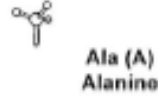
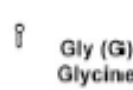
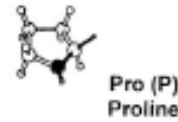
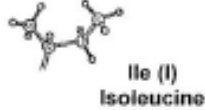
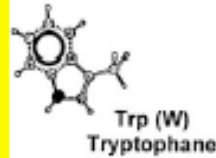
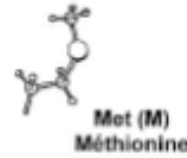
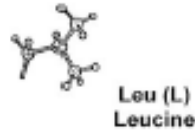
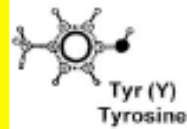
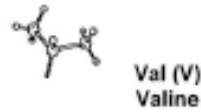
-Groupements basiques :



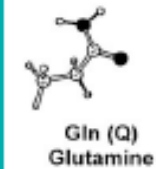
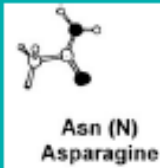
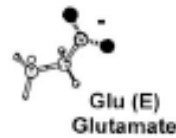
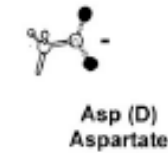
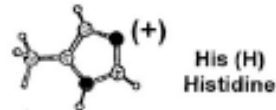
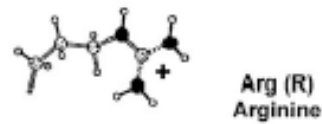
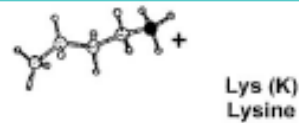
-Groupements acides et dérivés :



**C  
O  
E  
U  
R**



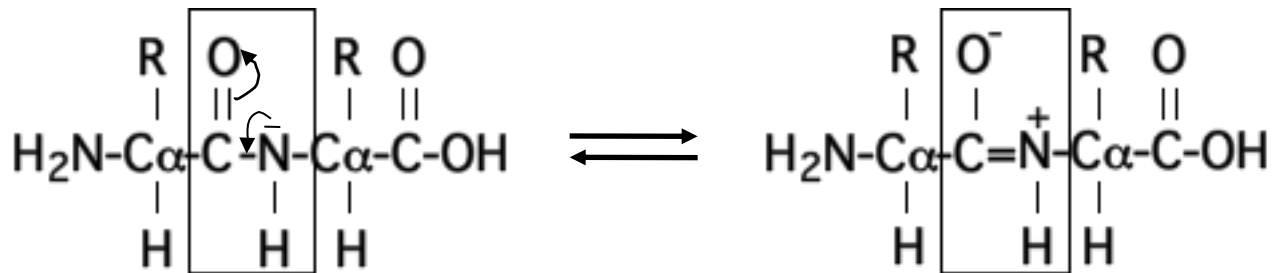
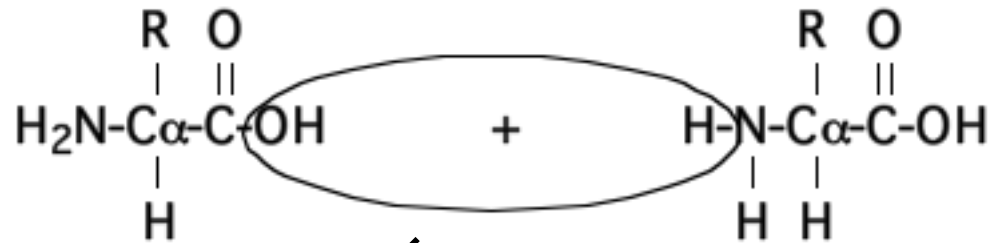
**S  
U  
R  
F  
A  
C  
E**



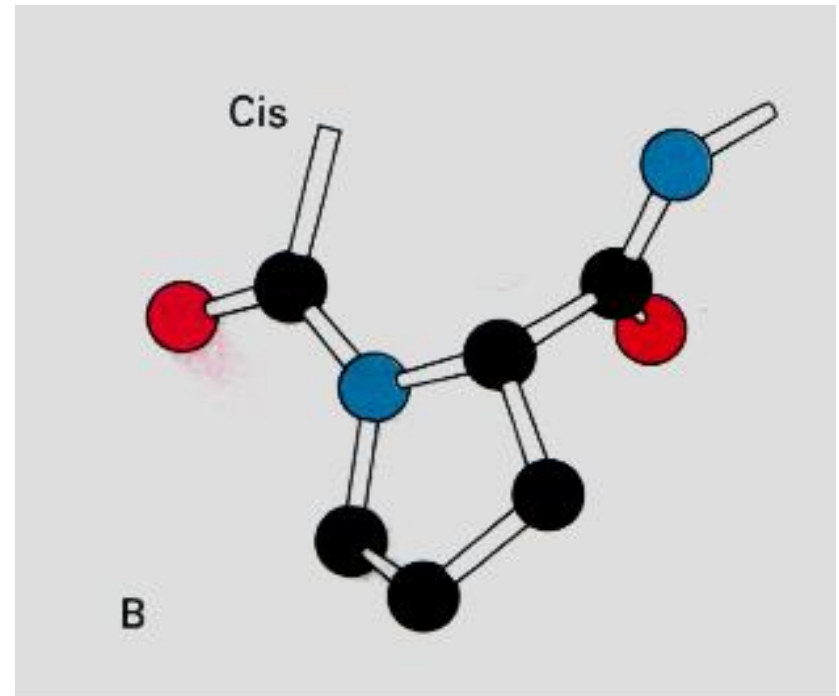
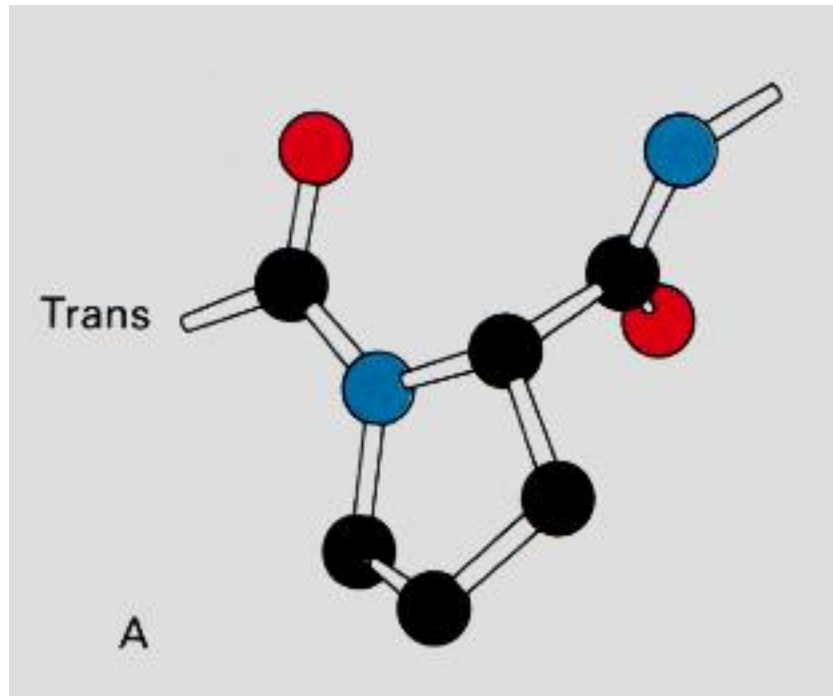
# STRUCTURE I<sup>aire</sup> (séquence)

## A- La liaison peptidique

Liaison covalente entre la fonction carboxyle portée par le carbone alpha d'un acide aminé et la fonction amine portée par le carbone alpha de l'acide aminé suivant



## B- Le cas de la Proline : Jonction X-Pro

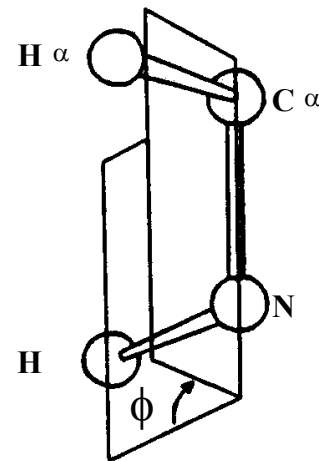
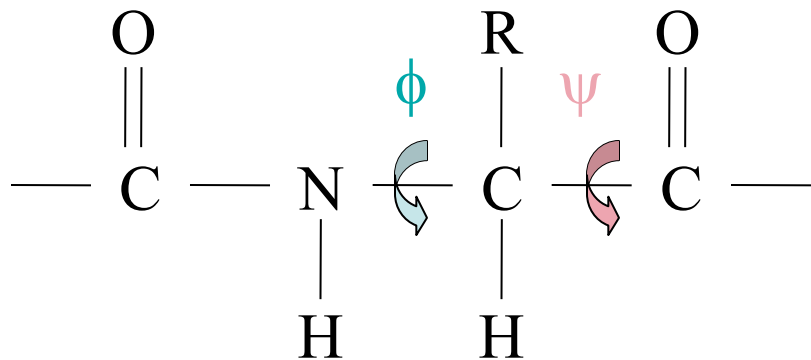
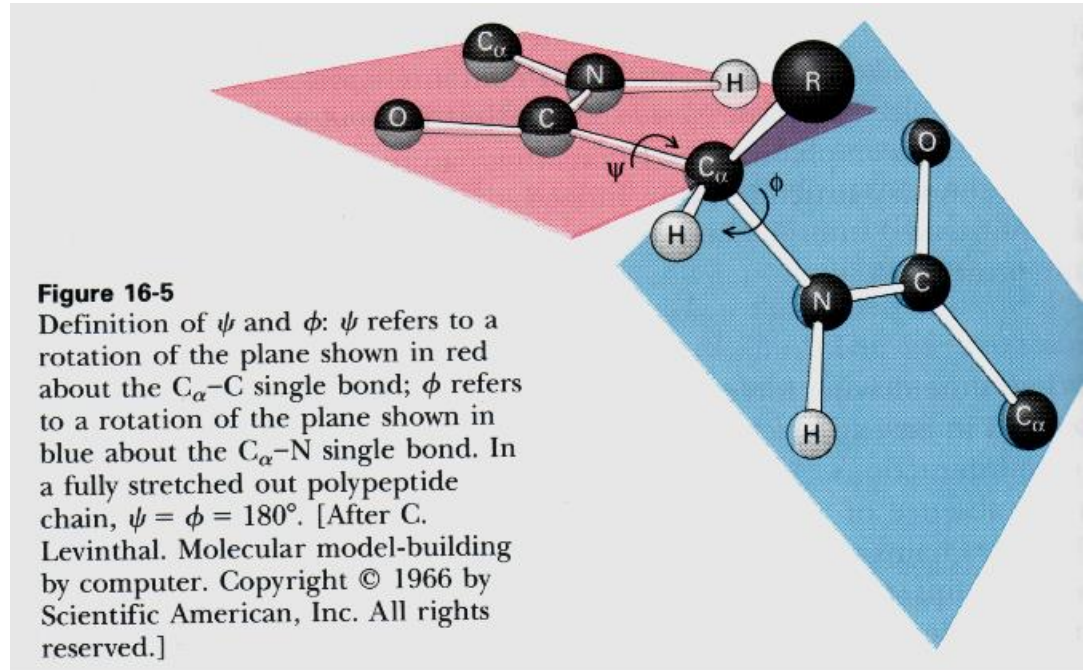


# C- Les angles dièdres Phi et Psi

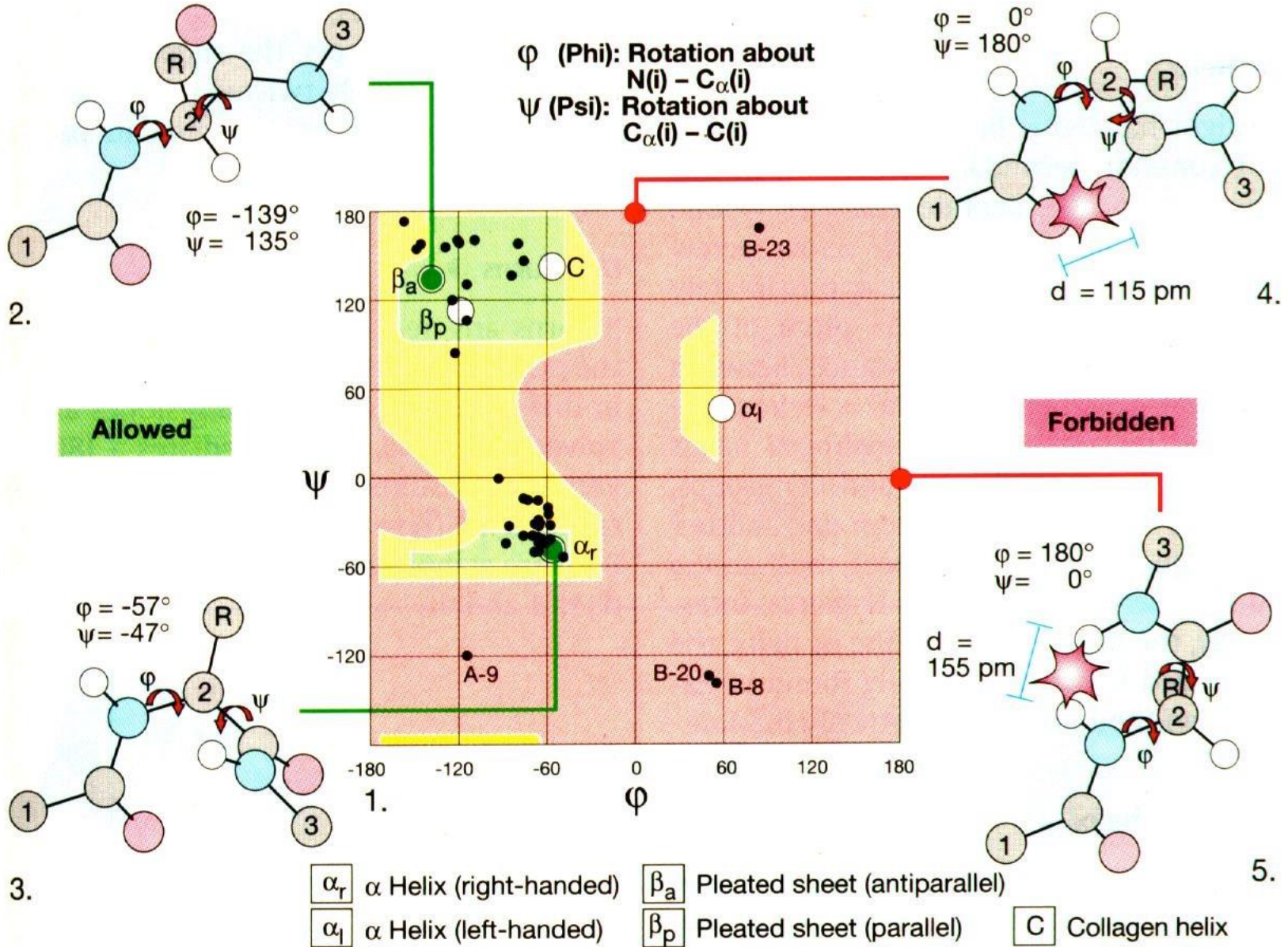
Observateur sur le  $C_{\alpha}$ :

→ Vers le N : angle phi

→ Vers le CO : angle psi

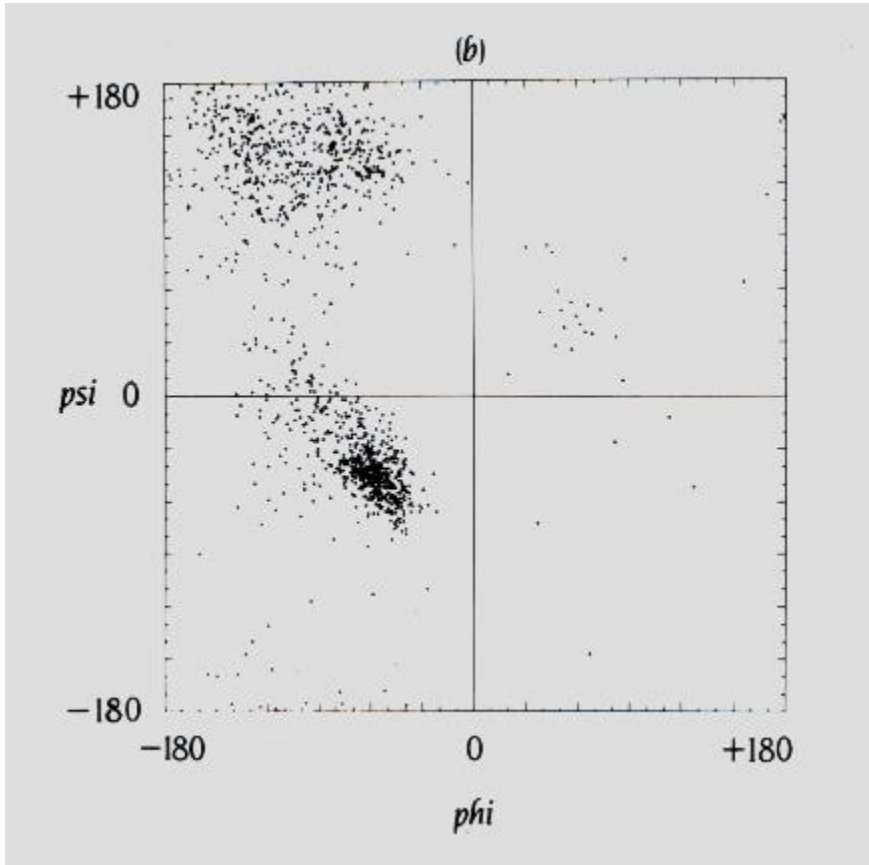


# D- Diagramme de Ramachandran

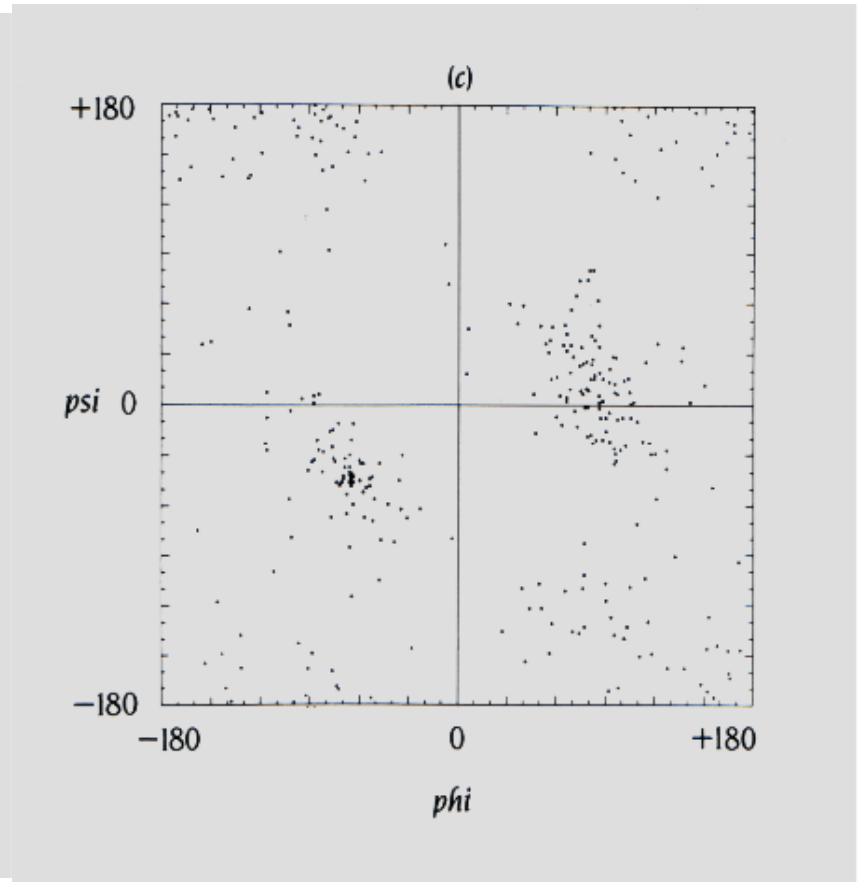




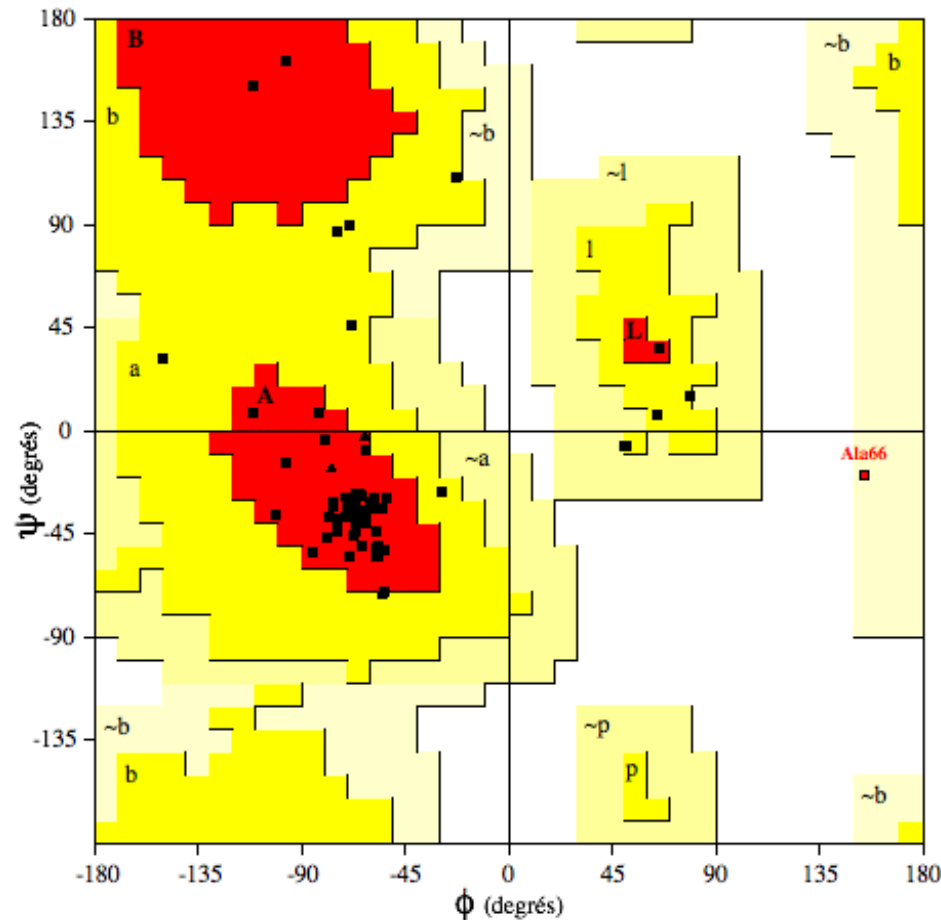
- Tous les résidus sauf Gly :



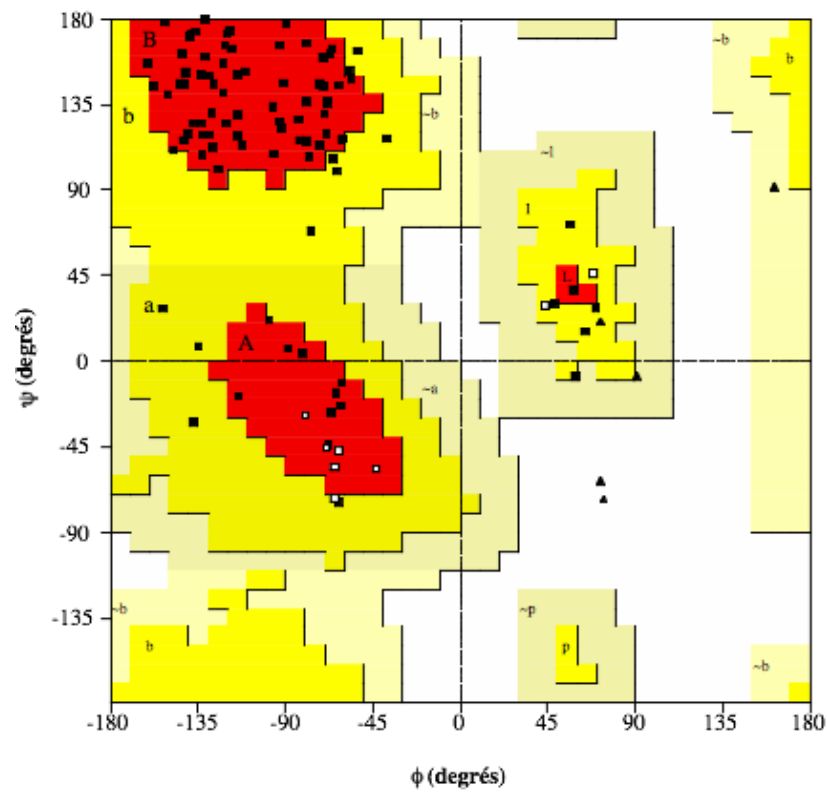
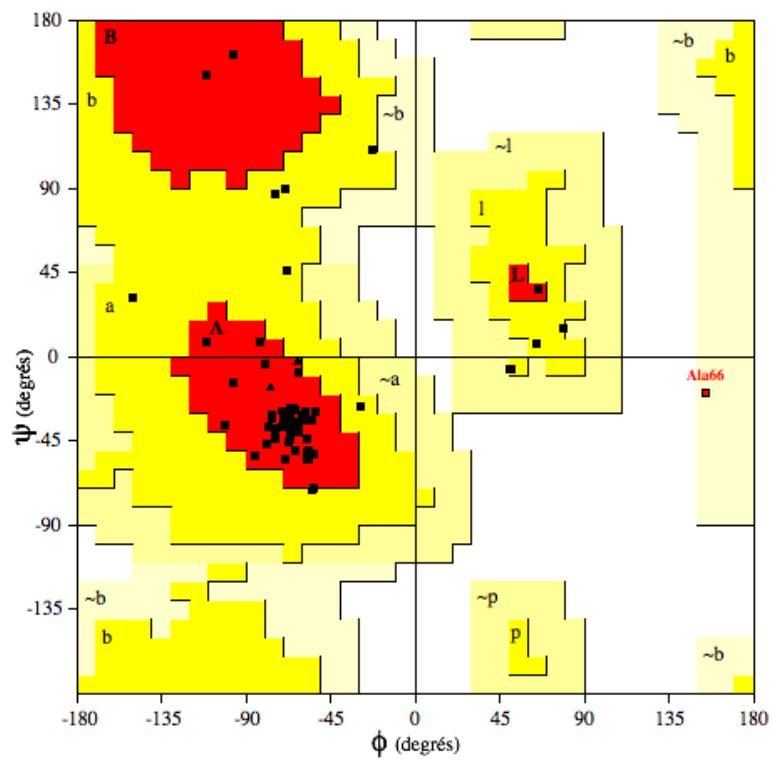
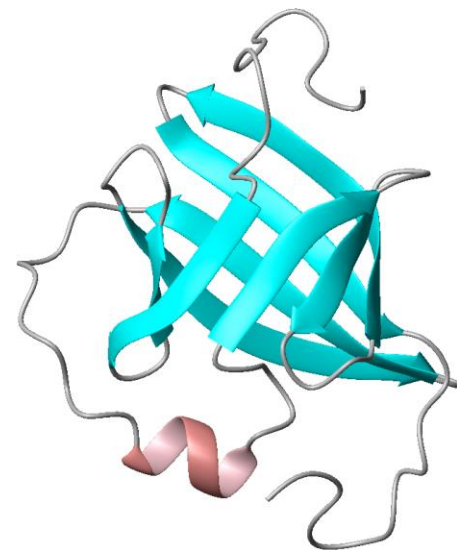
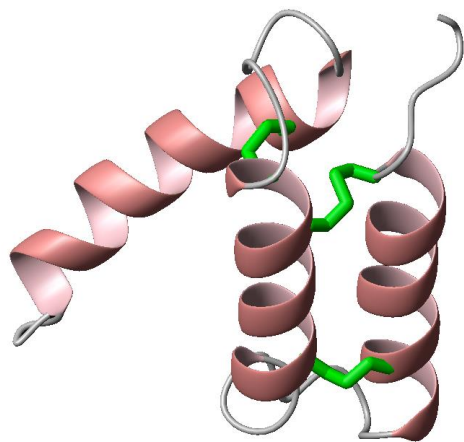
- Uniquement Gly :



# Diagramme de Ramachandran



- **rouge** : zones très favorables (hélices, feuillet)
- **Jaune foncé** : zones favorables
- **Jaune clair** : zones «généreusement» allouées
- **Blanc** : zones interdites



**STRUCTURE II<sup>aire</sup>**

## A- L'hélice alpha

$$\phi = -60^\circ, \psi = -50^\circ$$

Chaines latérales à l'extérieur

**3,6 Résidus (13 atomes) par tour**

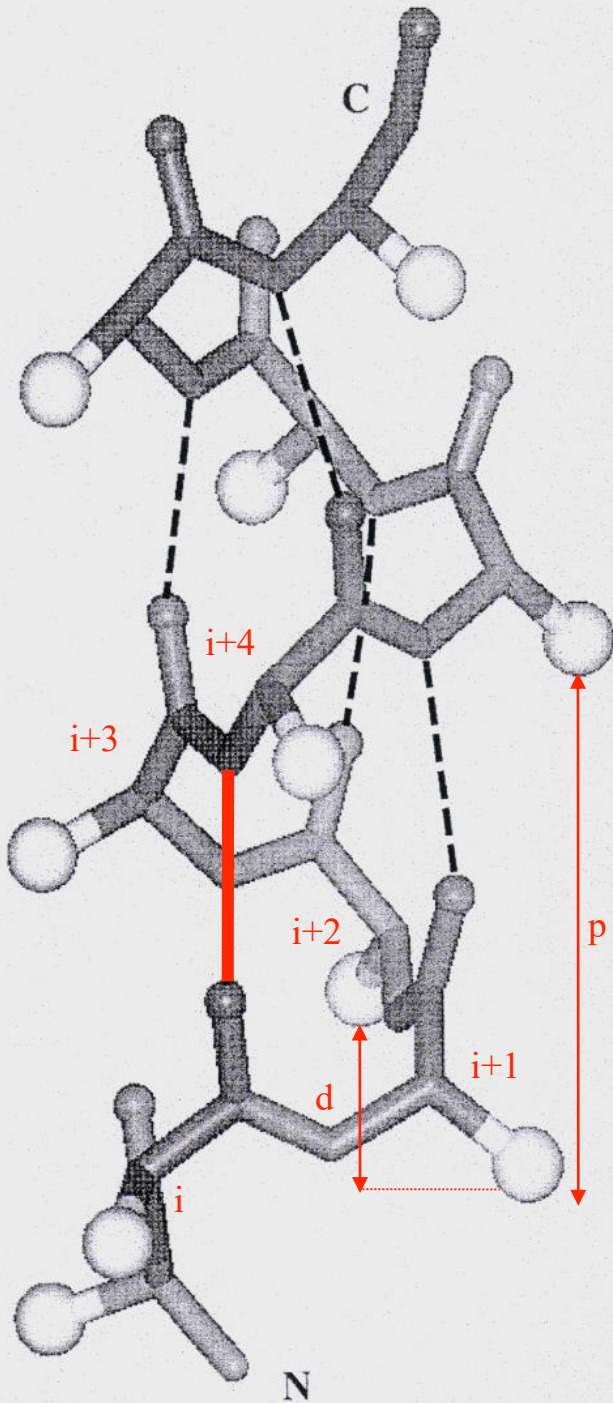
**-Pas : 5.4 Å**

**-Distance de translation: 1.5 Å**

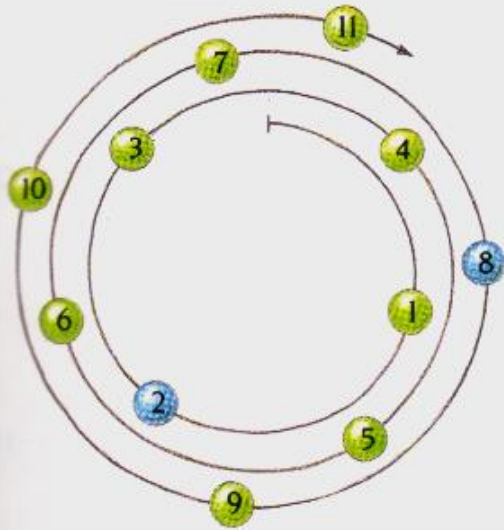
Liaison H entre

-CO du résidu n

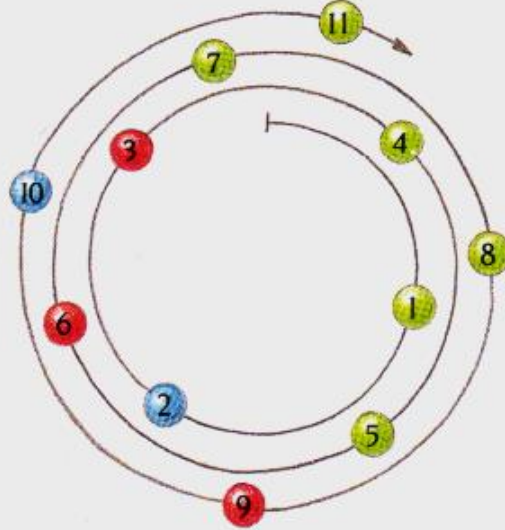
-NH du résidu n+4



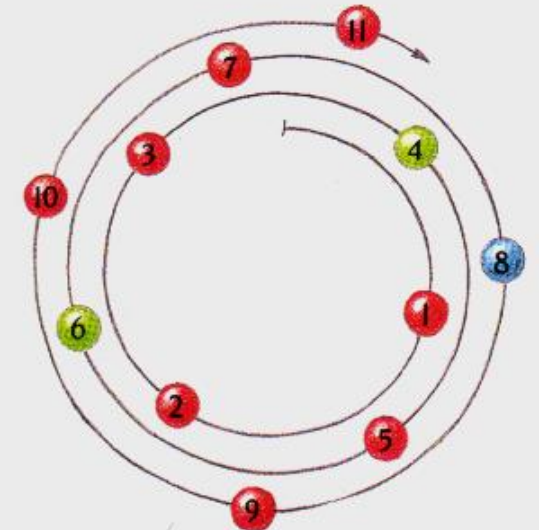
# Polarité des Hélices



Hélice hydrophobe

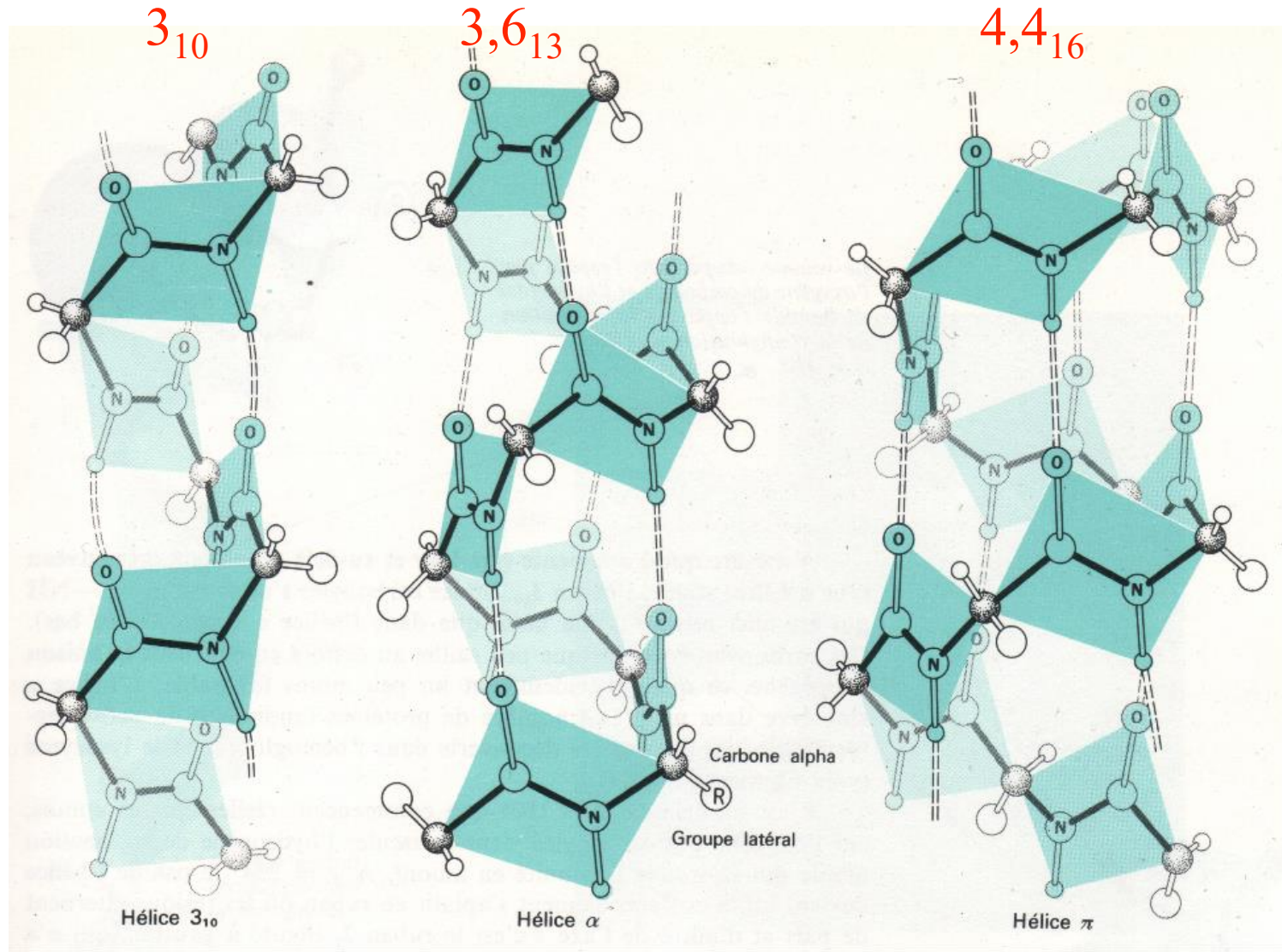


Hélice amphiphile



Hélice hydrophile

# Les Différents Types d'Hélices



$i, i+3$

$i, i+4$

$i, i+5$

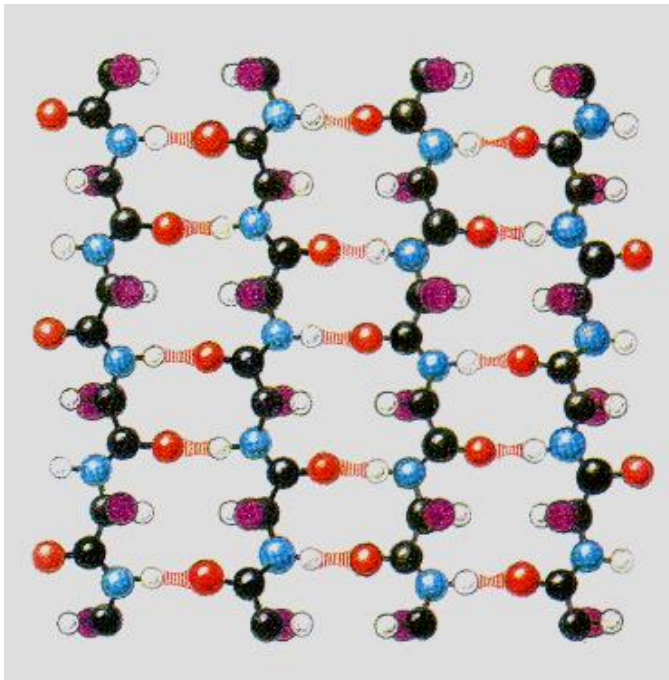




## B- Les feuillets $\beta$

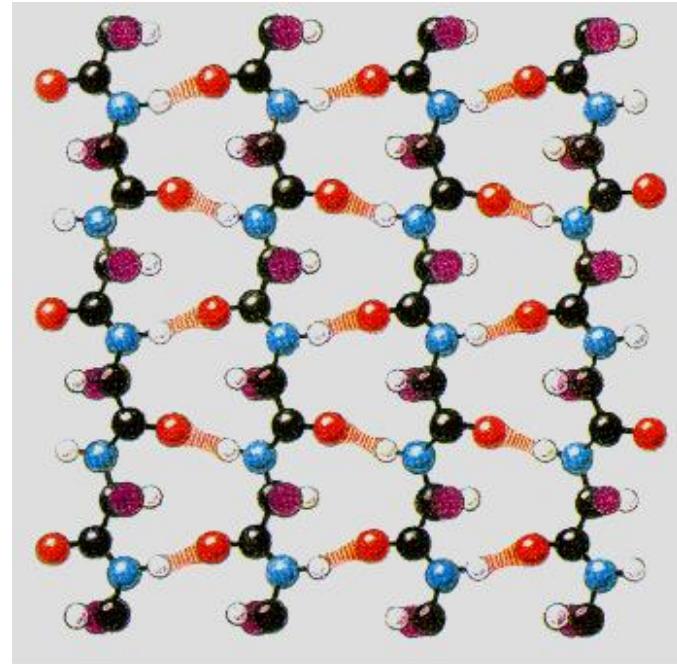
$$\phi = -140^\circ, \psi = +135^\circ$$

**antiparallèles :**

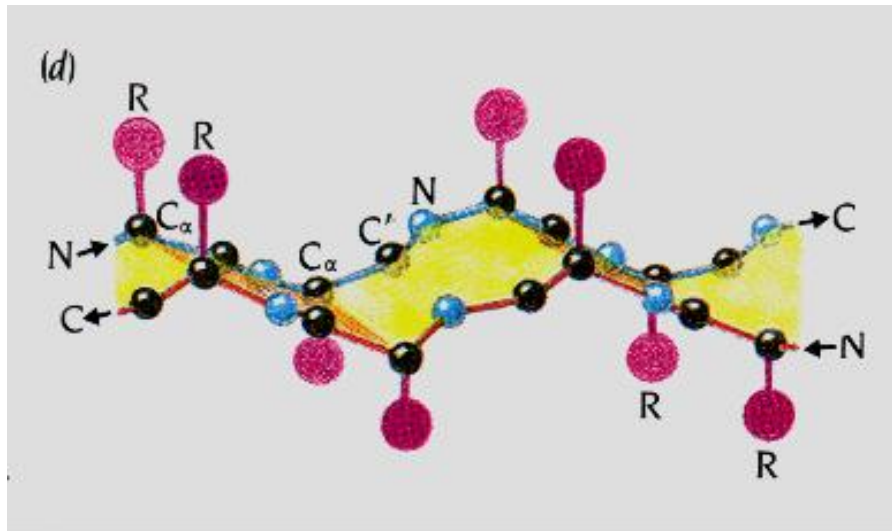


$$\phi = -120^\circ, \psi = +115^\circ$$

**Parallèles :**

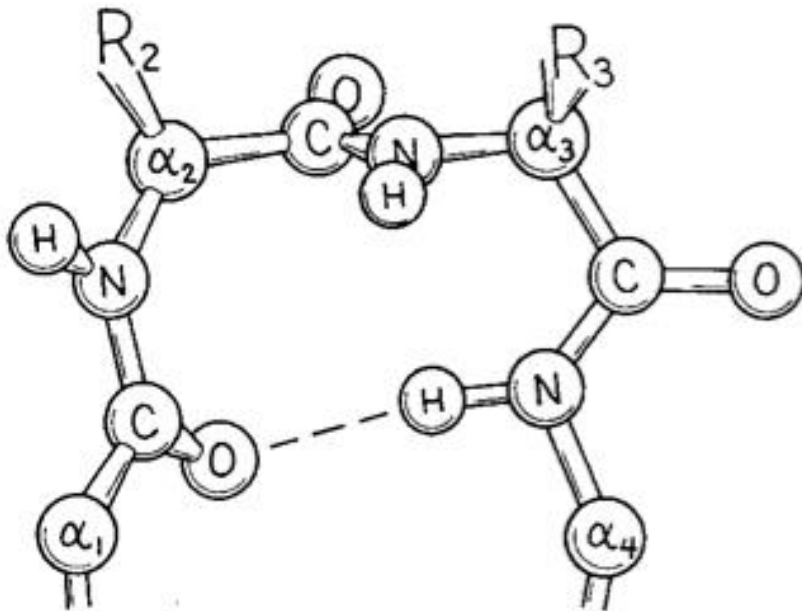


# Les Feuilletts $\beta$ sont plissés:

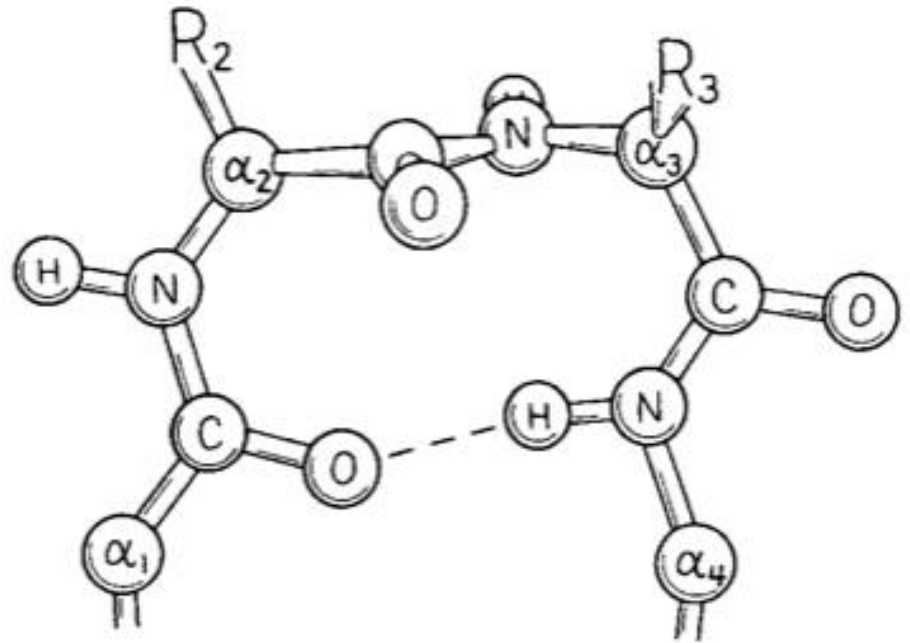


## C- Les coudes $\beta$

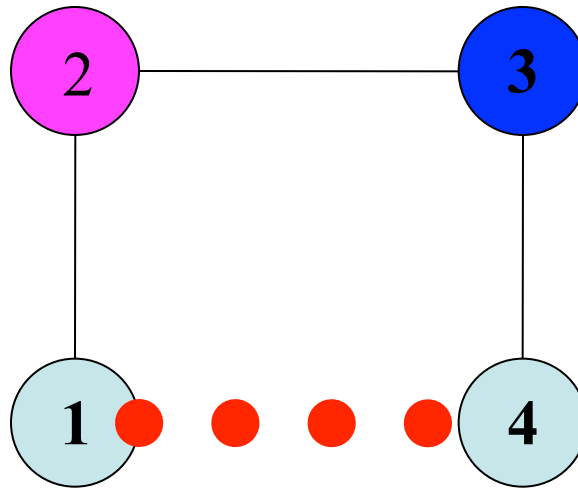
Liaison hydrogène entre le CO d'un résidu  $n$  et le NH du résidu  $n+3$



A) Type I



B) Type II

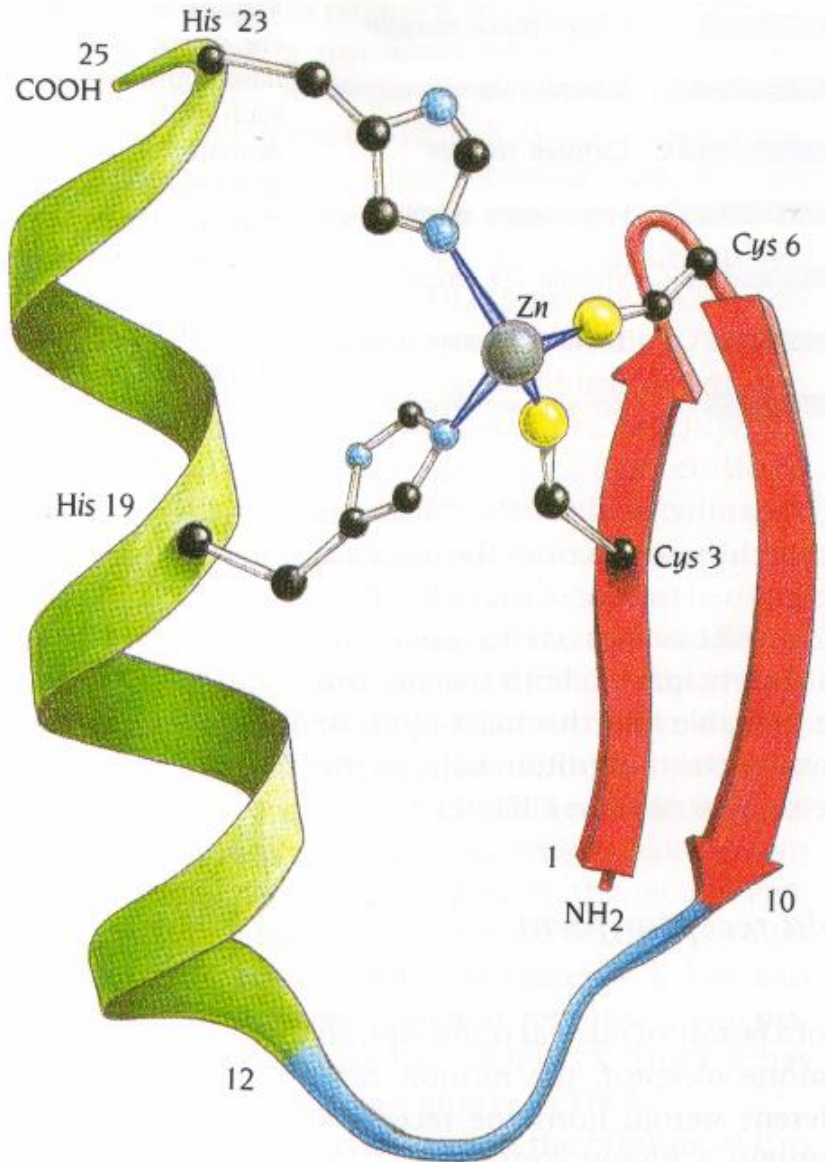


Coudees $\beta$	$\phi_2$	$\psi_2$	$\phi_3$	$\psi_3$
Type I	-60	-30	-90	0
Type II	-60	+120	+80	0
Type III	-60	-30	-60	-30

Gly

Pro

## D- « Clusters » et « Doigts » à Zinc



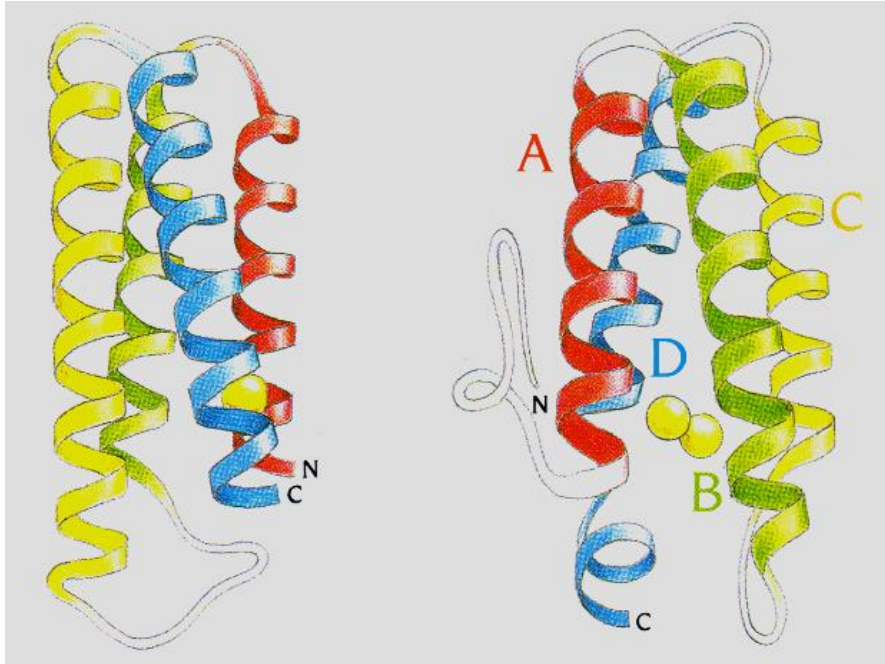
Doigt à Zinc

(protéine X<sub>fin</sub> de  
Xenope,  
Facteur de transcription)

**STRUCTURE III<sup>aire</sup>**

## A- Domaines $\alpha$

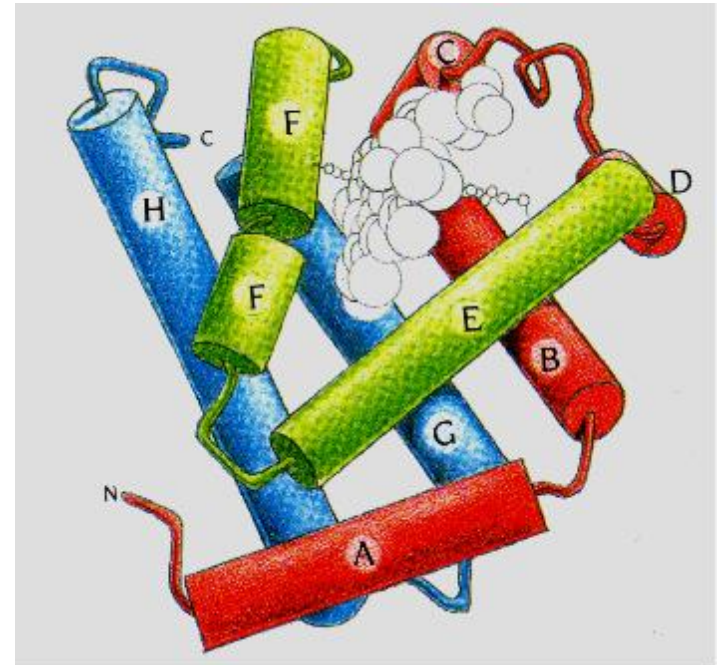
Les Faisceaux d'hélices  
(angle  $\pm 20^\circ$ ) :



Cytochrome  $b_{562}$

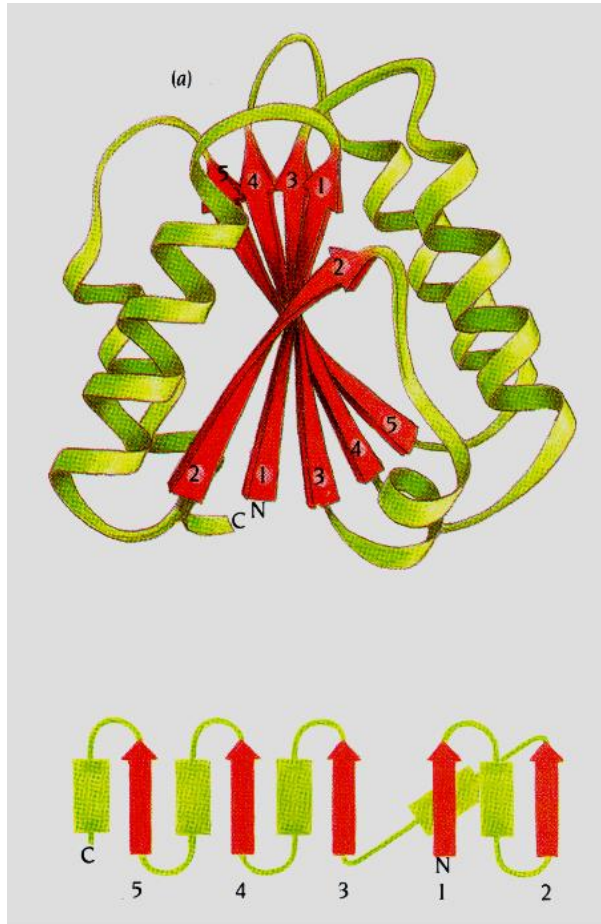
Myohemerythrine

Le domaine Globine  
(angle  $\pm 50^\circ$ ) :

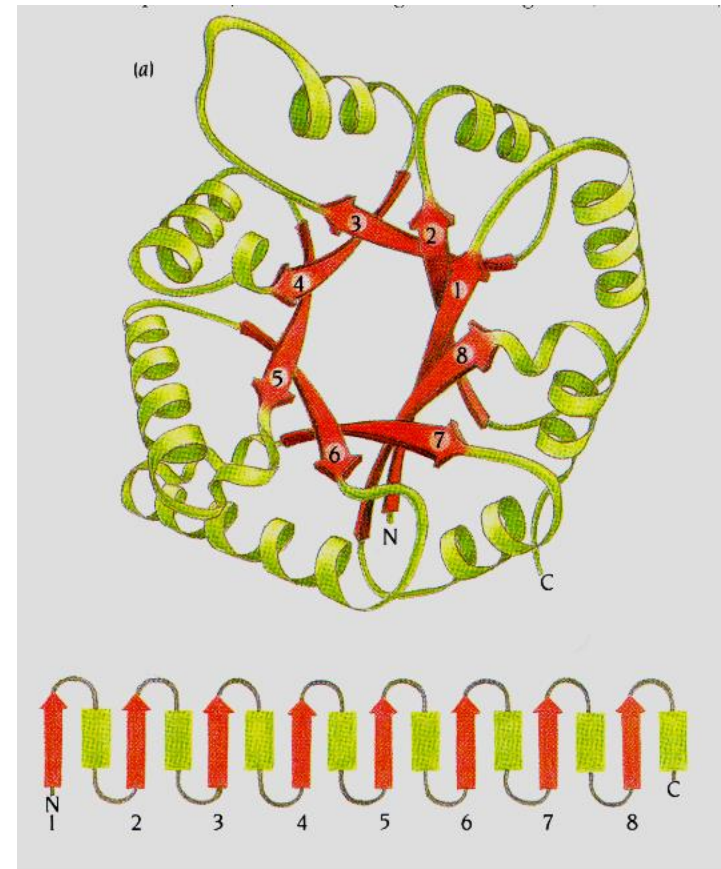


Myoglobine

## B- Domaines $\alpha / \beta$



«Feuillet vrillé»  $\alpha/\beta$  parallèle.  
(Flavodoxine)

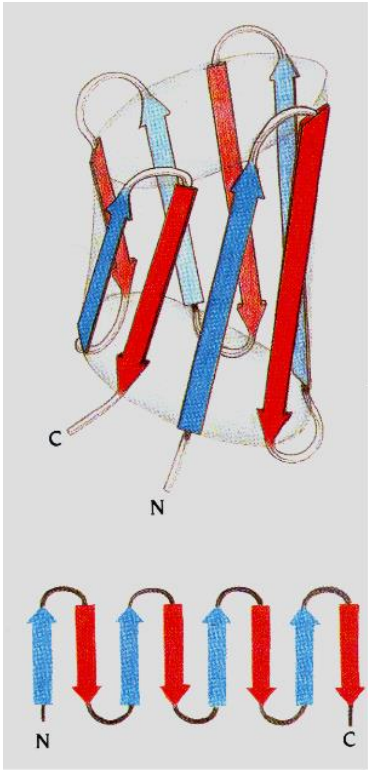


«Tonneau»  $\alpha/\beta$  parallèle.  
(Triosephosphate Isomérase)

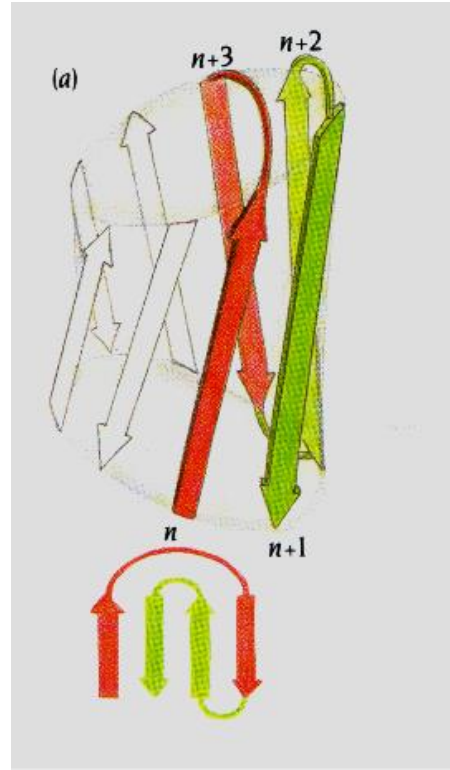


# C- Domaines $\beta$

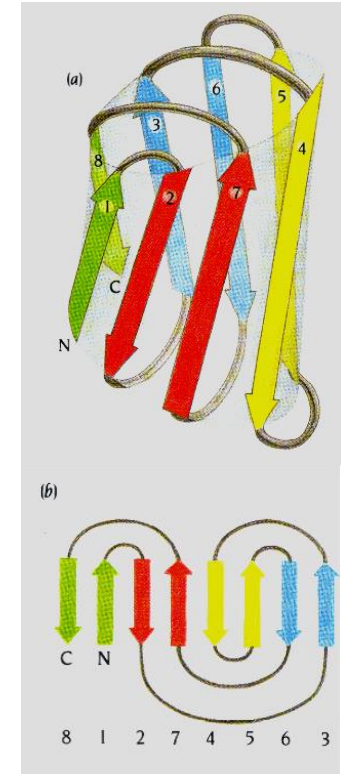
Les « tonneaux »  $\beta$  :



« up and down »

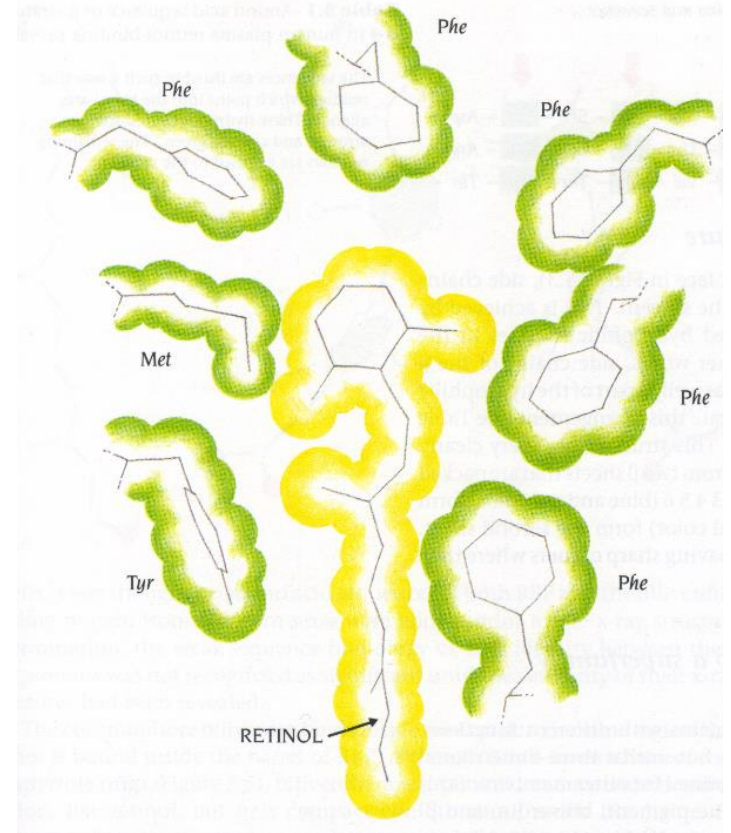
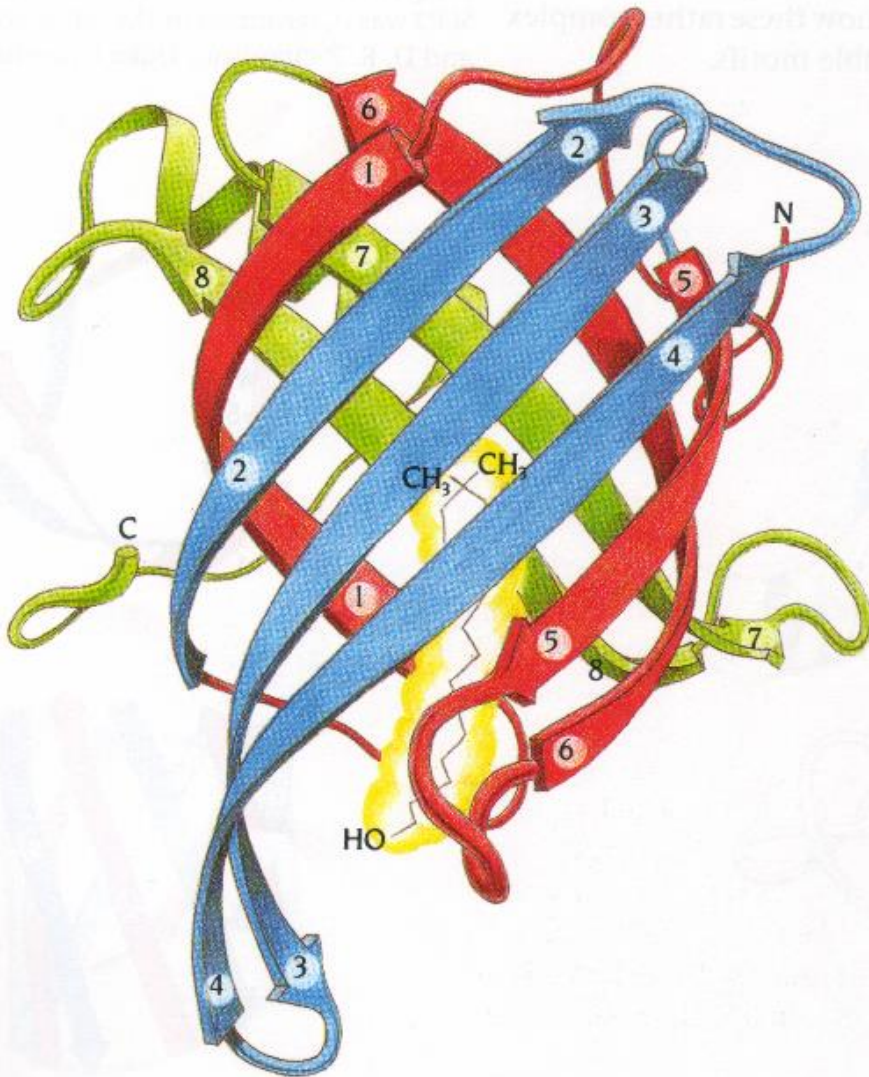


«clef grecque »



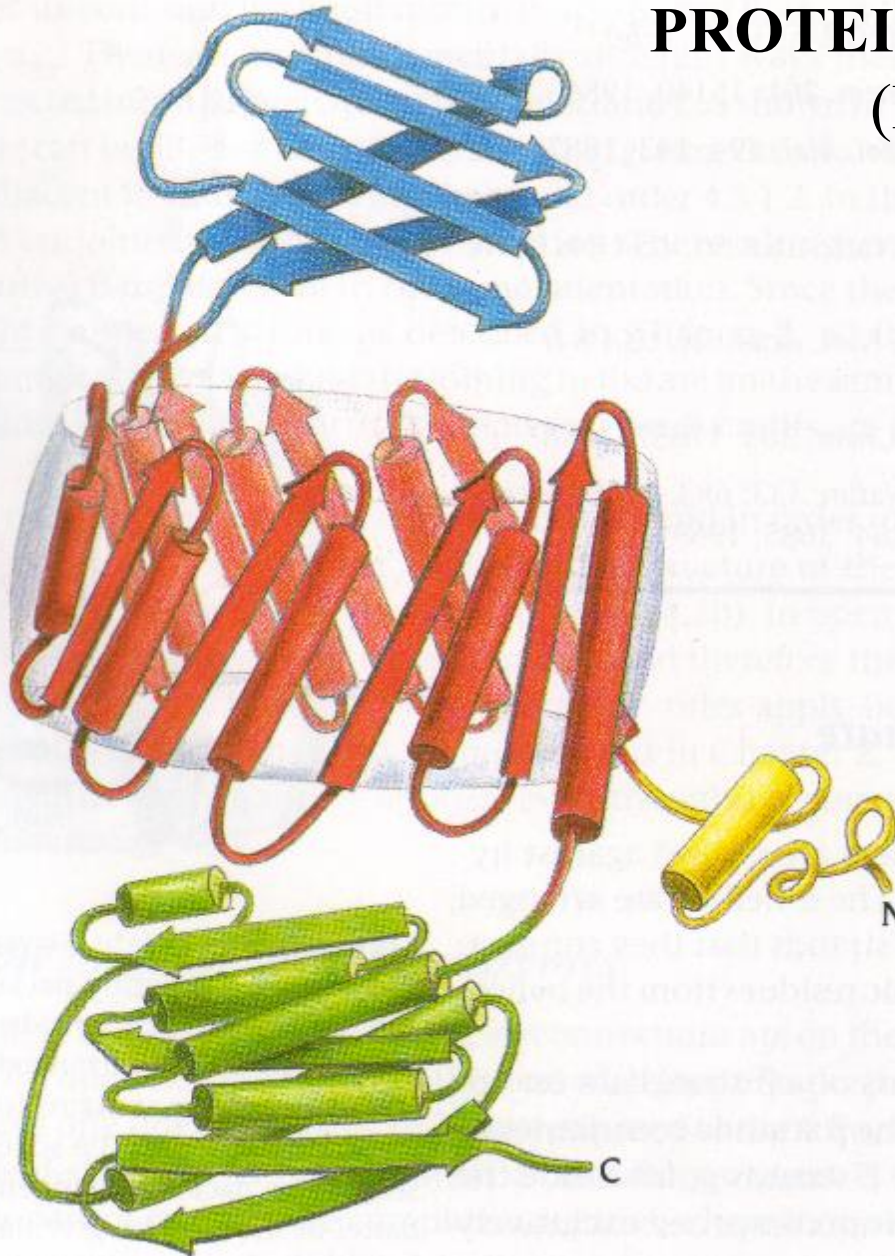
«jelly roll »

# Retinol Binding Protein



# PROTEINES MULTI-DOMAINES

(La Pyruvate kinase)



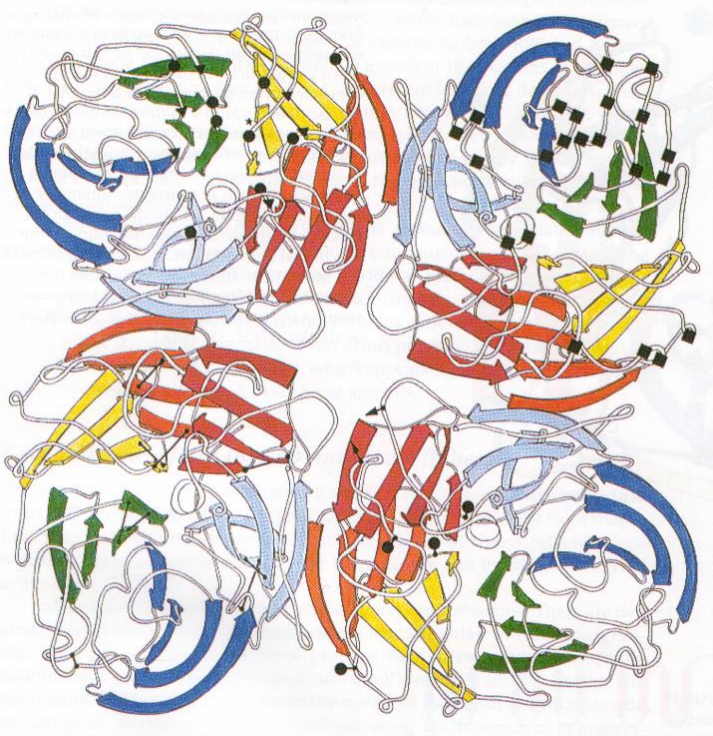
1-42: contacts entre les sous-unités du tétramère.

43-115/224-387: tonneau  $\alpha/\beta$  (domaine catalytique).

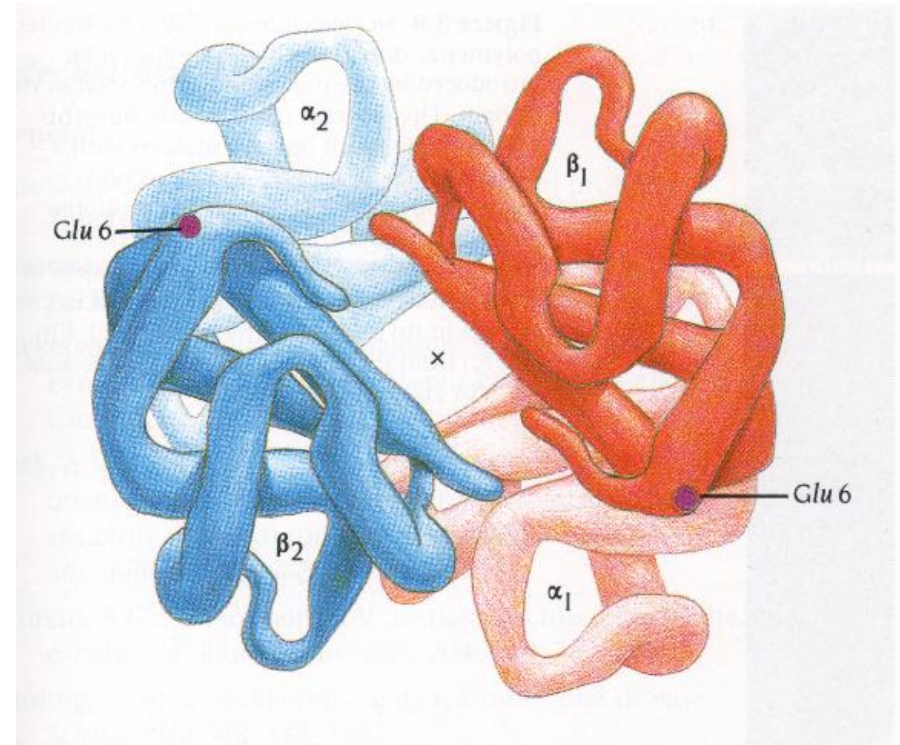
116-223: feuillet  $\beta$  antiparallèle

358-530: feuillet ouvert  $\alpha/\beta$ .

# STRUCTURES QUATERNAIRES



Neuramidase (tétramère)



Hémoglobine

# LE CENTRE REACTIONNEL PHOTOSYNTHETIQUE

