

## Equipe «Mécanismes moléculaires d'intérêt biologique», Laboratoire Chrono Environnement UMR CNRS 6249

Dans une récente série d'études théoriques, nous nous sommes intéressés aux mécanismes d'oxydation des thiols par les espèces réactives de l'oxygène. Ces espèces sont la cause principale du stress oxydant cellulaire et les thiols sont leurs cibles préférées. Des méthodes ab initio de « précision chimique » nous ont permis de déterminer des trajectoires de réaction, de calculer les barrières d'énergie et les constantes de vitesse pour l'oxydation des thiols par le radical hydroxyle, le radical superoxyde et le peroxyde d'hydrogène. En utilisant des méthodes hybrides type IMOMO qui combinent deux niveaux de théorie différents, nous avons agrandi la taille du système étudié (jusqu'à 100 atomes) ce qui nous a donné l'accès à l'étude des effets de l'environnement moléculaire sur les cinétiques de réaction. Nous avons étendu ces études à l'oxydation des thiols dans les complexes zinc-protéine du type « zinc-finger » ayant une fonction structurale ou de centres actifs enzymatiques.

Un autre sujet de nos recherches actuelles est la réduction des ponts disulfure dans les protéines. Ces ponts stabilisent la structure tertiaire des protéines et jouent un rôle essentiel dans le processus de repliement conduisant à la conformation native de la protéine. Leur réduction par des réactifs chimiques tels les phosphines provoque le clivage de la liaison S-S et entraîne des changements conformationnels de la protéine. La réactivité des ponts S-S dépend fortement de l'environnement protéique et l'étude de cette réaction doit combiner les méthodes de chimie quantique (QM) avec celles de mécanique moléculaire (MM). Nos recherches théoriques sur la réduction des quatre ponts S-S de la lysozyme montrent des différences importantes de réactivité entre ces ponts ce qui est confirmé par les cinétiques de réaction expérimentales obtenues par spectroscopie Raman. C'est encore un exemple de chimie complexe où l'environnement structuré joue un rôle essentiel.

1. Kassim, R. ; Ramseyer, C ; Enescu, M., "Oxidation reactivity of zinc-cysteine clusters in metallothionein", *J. Biol. Inorg. Chem.* 2013, DOI:10.1007/S00775-013-0977-5.
2. Paris G., Kraszewski S., Ramseyer C., Enescu, M., "About the Structural Role of Disulfide Bridges in Serum Albumins: Evidence from Protein Simulated Unfolding", *Biopolymers*, 97, 889-98, 2012.
3. Kassim, R. ; Ramseyer, C ; Enescu, M. "Oxidation of zinc-thiolate complexes of biological interest by hydrogen peroxide: a theoretical study", *Inorg. Chem.*, 50, 5407-5416, 2011.
4. Cardey, B ; Enescu, M. , "Cysteine oxidation by the superoxide radical: a theoretical study", *ChemPhysChem.*, 10, 1642-1648, 2009.
5. David, C.; Foley, S.; Enescu, M., "Protein S-S bridges reduction: a Raman and computational study of lysozyme interaction with TCEP", *Phys. Chem. Chem. Phys.* , 2009, (14), 2532-2542.
6. Cardey, B.; Foley, S.; Enescu, M., "Mechanism of thiol oxidation by the superoxide radical", *J. Phys. Chem. A*, 111, 13046-13052, 2007.