République Algérienne Démocratique et populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Abou Bakr Belkaid –Tlemcen

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie Moléculaire et cellulaire

Laboratoire :

« Antibiotiques Antifongiques : Physico-Chimie, Synthèse et Activité Biologique »

Thèse en vue de l'obtention du diplôme de

Master en Biologie

Option : Biochimie Appliquée

Présentée par : Metalsi Tani Oussama

Thème

Analyse structurale et fonctionnelle des pannexines

Soutenu le : 27/07/2019 devant le jury composé de :

Présidente	**Dr Nabila BENARIBA**	Maître de conférences	Université de Tlemcen
Examinatrice	**Dr Meriem BENMANSOUR**	Maître de conférences	Université de Tlemcen
Encadrante	**Dr Amal BRIKCI NIGASSA**	Maître de conférences	Université de Tlemcen

Année universitaire : 2018-2019

Résumé

Les pannexines (Panx) sont des protéines membranaires intégrales à passage transmembranaire multiple. Elles font partie d'une famille multigénique de trois membres (Panx1, Panx2, Panx3) présent chez plusieurs organismes comme l'homme, souris et le rat. Elles forment des hémicanaux permettant le passage de molécules comme l'ATP dans le milieu extracellulaire.

Pour ce travail nous avons fait une analyse structurale et fonctionnelle des pannexines au moyen d'outils informatiques. Pour cela, nous avons utilisé les séquences des pannexines humaines (*h*Panx) afin de prédire et caractériser pour la première fois les différents domaines des trois pannexines (*h*Panx1, *h*Panx2, *h*Panx3). Nous avons poursuivi ce travail par l'étude des résidus fonctionnels qui se trouvent dans différents domaines par l'étude de la prédiction des modifications post-traductionnelles que peuvent subir ces pannexines.

L'étude de la topologie qui a été réalisée au moyen des trois programmes ProtScale, ΔG Predictor et TOPCONS a révélé que les trois pannexines humaines sont des protéines membranaires à quatre passages transmembranaires (M1, M2, M3, M4) exposant deux boucles extracytoplasmiques (EL1, EL2) et une boucle intracytoplasmique (IL). Les extrémités N- et C-terminales sont exposées du côté cytoplasmique. Ce travail a montré également la présence d'un cinquième domaine transmembranaire éventuel au niveau de la *h*Panx1 et de la *h*Panx3.

Les résultats de l'étude des modifications post-traductionnelles ont montré que les trois pannexines humaines semblent contenir des sites potentiels de *N*-glycosylation, palmitoylation, phosphorylation, protéolyse et ubiquitinylation à l'exception de la *h*Panx1 qui semble ne contenir aucun site de palmitoylation.

Mots clés : pannexines humaines, prédiction de modifications post-traductionnelles, topologie membranaire

Abstract

Pannexins (Panx) are integral membrane proteins with multiple transmembrane passage, they are part of a multigene family of three members (Panx1, Panx2, Panx3) and present in several organisms such as humans, rats and mice, they form hemichannels allowing passage of molecules such as ATP to the outside of the cell.

For this work we made a structural and functional analysis of pannexines using in silico tools. To do this work we used human sequences (*h*Panx) which is a first prediction for these sequences. First of all, we tried to characterize the different domains of the three pannexines followed by the study of the potential functional residues that can be found in their different domains and the post modifications. translational (MPT) that they can undergo.

First of all, the study of the topology by means of three programs which are ProtScale, ΔG Predictor TOPCONS, our results agree that the three human pannexins are membrane proteins with four transmembrane passages (M1,M2,M3,M4), with a fifth domain at the level of *h*Panx1 and *h*Panx3 which may be a potential domain interacting with the membrane. as well as two extracytoplasmic loop (EL1, EL2) and an intracytoplasmic loop (IL) and the N-and-C-terminal faced to the cytoplasmic region.

The results of the MPT showed that the three *h*Panx contain potential sites of glycosylation, Palmitoylation, phosphorylation, proteolysis, ubiquitinylation except *h*Panx1 which contains no site of Palmitoylation.

Keywords: human pannexines, prediction of post-translational modifications, membrane topology

ملخص

البانكسينات عبارة عن بروتينات غشائية متكاملة ذات مرور متعدد خلال الغشاء الهيولي تتكون من ثلاثة أعضاء (بانكسين1 .بانكسين2 .بانكسين3) وموجودة في كائنات حية متعددة مثل البشر و الفئران. تشكل قنوات البانكسينات عبارة، وهي تشكل قنوات نصفية تسمح بمرور الجزيئات مثل (الأدنوزين ثلاثي الفوسفات) إلى خارج الخلية.

بالنسبة لهذا العمل، قمنا بإجراء تحليل هيكلي ووظيفي للبانكسينات باستخدام أدوات بيو معلوماتية. للقيام بهذا العمل، استخدمنا المتتاليات البشرية التي وهو يعتبر أول تنبؤ لهذه المتتاليات. اولا، حاولنا تحديد المقاطع المختلفة للبانكسينات الثلاثة تليها دراسة الوظيفة بشكل أفضل ولذلك درسنا التعديلات ما بعد الترجمة المختلفة التي يمكنهم الخضوع لها.

اولا، درسنا طوبولوجيا البانكسينات عن طريق ثلاثة برامج، وحصلنا على نتائج توافقت على أن البانكسينات البشرية الثلاثة هي بروتينات غشائية مع أربعة ممرات عبر الغشاء، مع مجال خامس على مستوى البانكسين الاول والثاني والتي قد تكون مجالًا محتملًا يتفاعل مع الغشاء بالإضافة إلى حلقتين خارجة عن السيتوبلازم وحلقة داخل السيتوبلازم مع النهايات الامنية والكربوكسيلية من الجانب الداخلي للسيتوبلازم.

أظهرت نتائج التعديلات ما بعد الترجمة أن البانكسينات البشرية الثلاثة تحتوي على مواقع منها اضافة الغلوكوز، اضافة الى الفسفرة، تحلل البروتين، اضافة الابكويتين واضافة حمض البالمتيك باستثناء البانكسين الاول الذي لا يحتوي على أي موقع للبالمتيك.

كلمات مفتاحية: البانكسينات البشرية. التنبؤ بنتائج التعديلات ما بعد الترجمة. طوبولوجيا الغشائية