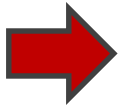


Cours Biochimie I

Leçon 7: Exploration de l'Évolution



Leçon	Subject	Chapitre en Stryer
7	Exploration de l'Évolution	6.1-6.5
8	Portrait de haemoglobin / des anticorps	7.1-7.4, 33.1-33.3
9	Enzymes: concepts de base et cinétique	8.1-8.4, 8.5 premières 3 pages
10	Enzymes: stratégies catalytiques	9.1-9.4
11	Lipides et membranes cellulaires / Les glucides	12.1-12.5, 11.1, 11.2
12	Métabolisme	15.1-15.4

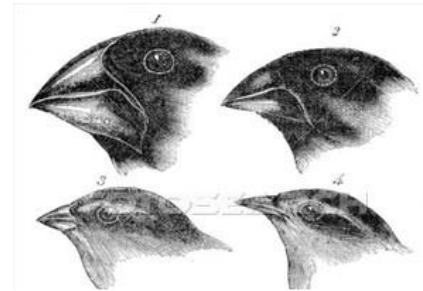
Christian Heinis

christian.heinis@epfl.ch, BCH 5305

Leçon 7

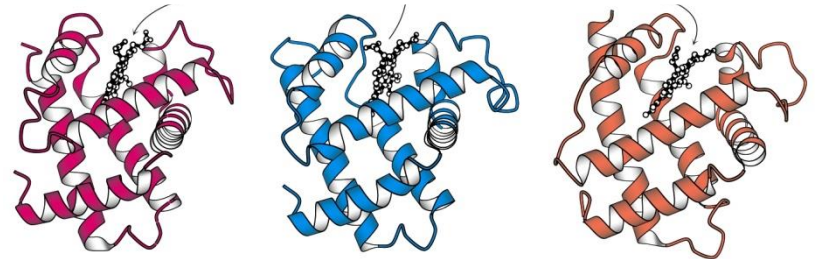
- Evolution

- Charles Darwin
- Evidence d'évolution
- Mécanisme d'évolution



- Evolution moléculaire

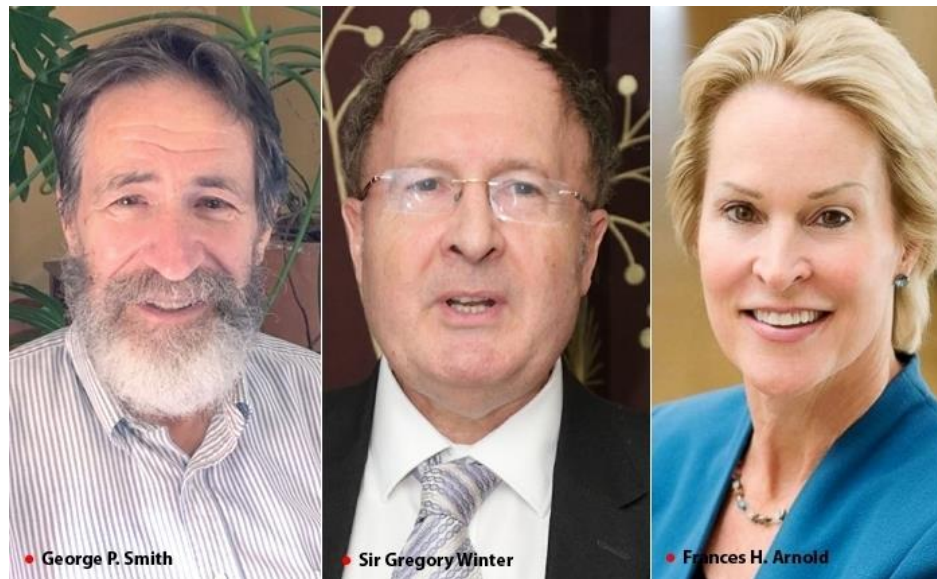
- Evolution des protéines
- Arbres phylogénétiques
- Comparer DNA et protéines



- Evolution moléculaire dans une éprouvette

Prix Nobel

Le Nobel de chimie en 2018 pour des travaux sur l'évolution en éprouvette



Frances H. Arnold, George P. Smith et Gregory P. Winter sont récompensés pour leurs travaux permettant d'accélérer la sélection de molécules et de médicaments inédits.

Evolution



Charles Darwin

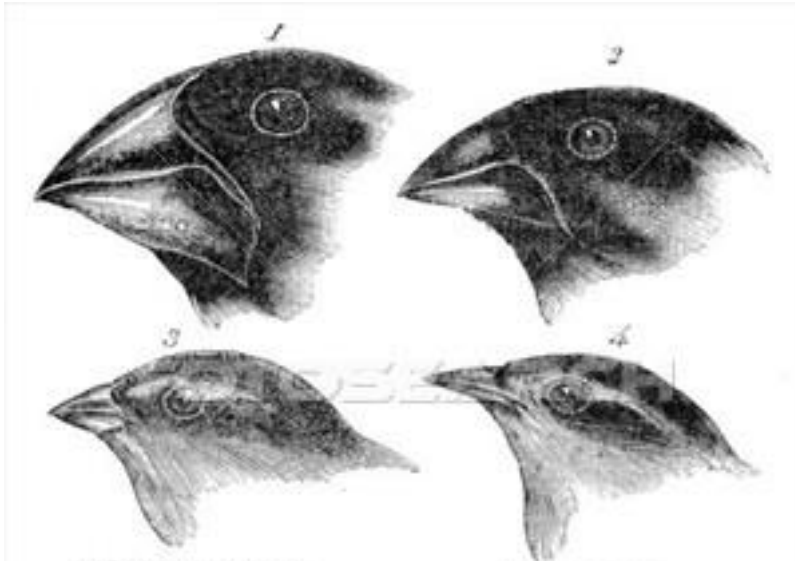


HMS Beagle

- 1831: Tour du monde de 5 ans
- Observation des espèces vivantes



Observations de Charles Darwin



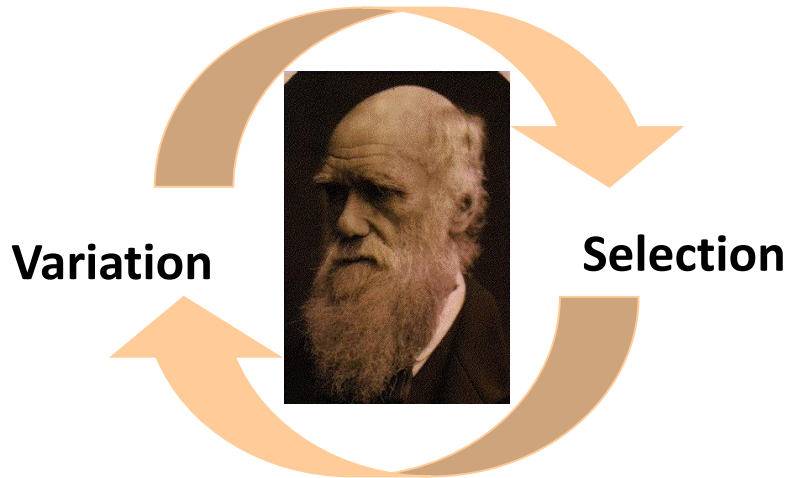
Quelques espèces
(p.ex. oiseaux)
ont des qualités
supérieures

- 1838: Théorie sur la **sélection naturelle**
- 1859: Origine des espèces (livre)

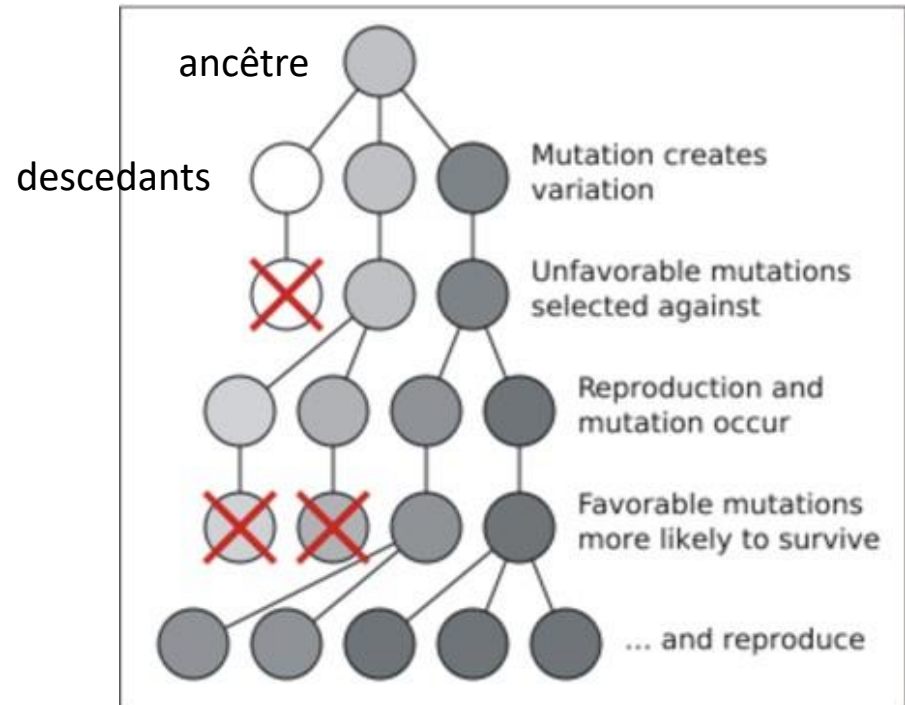
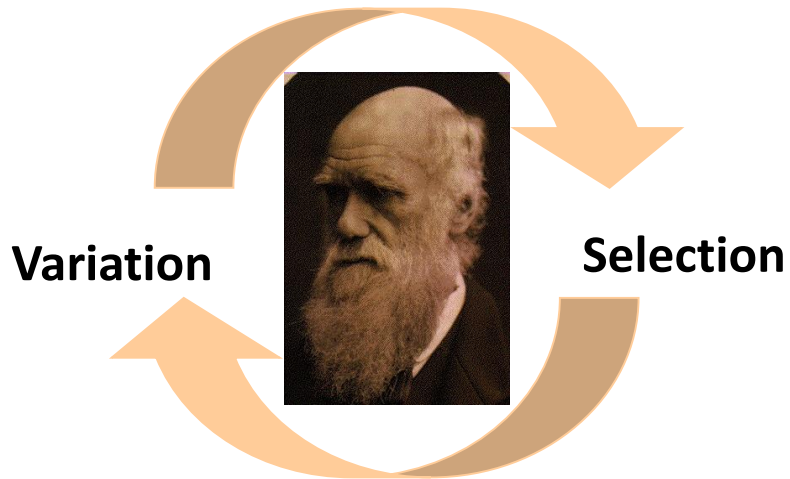
**I have called this principle, by which
each slight variation, if useful, is preserved,
by the term **Natural Selection**.**

Charles Darwin from "The Origin of Species" **1859**

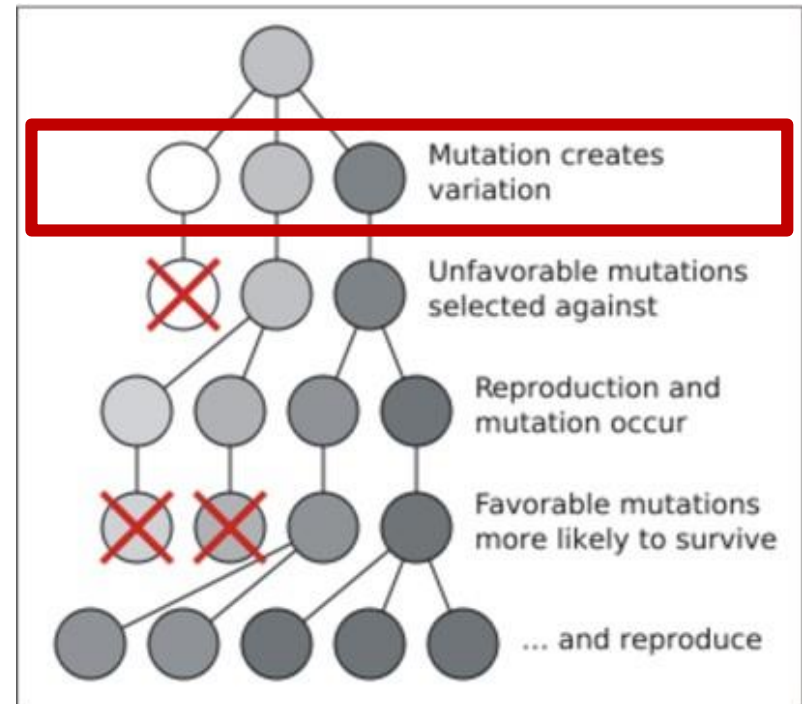
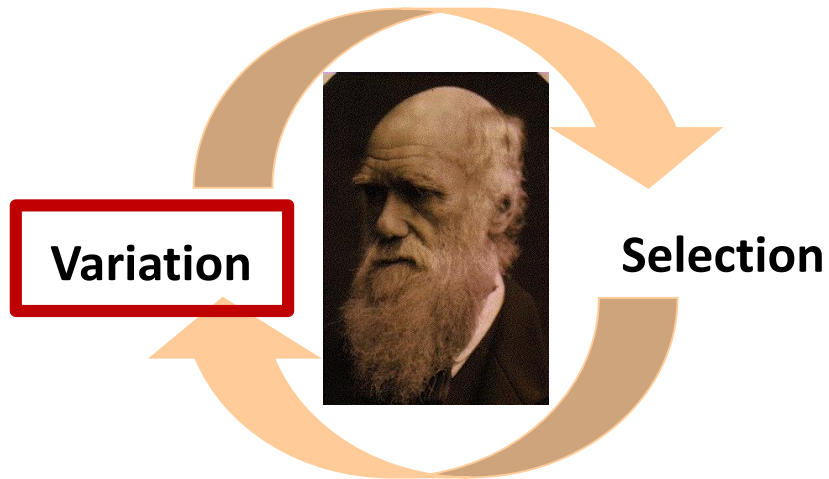
Variation et sélection



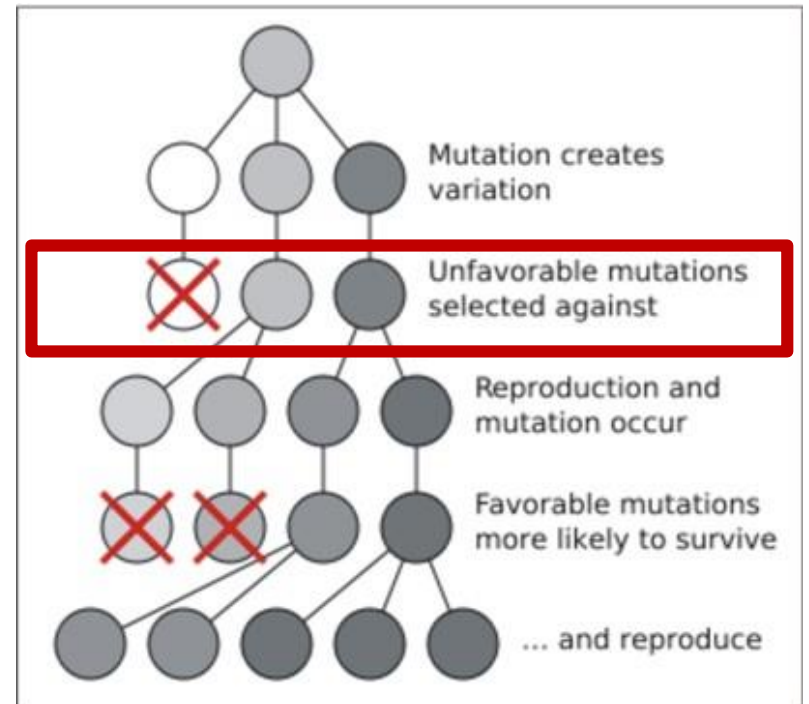
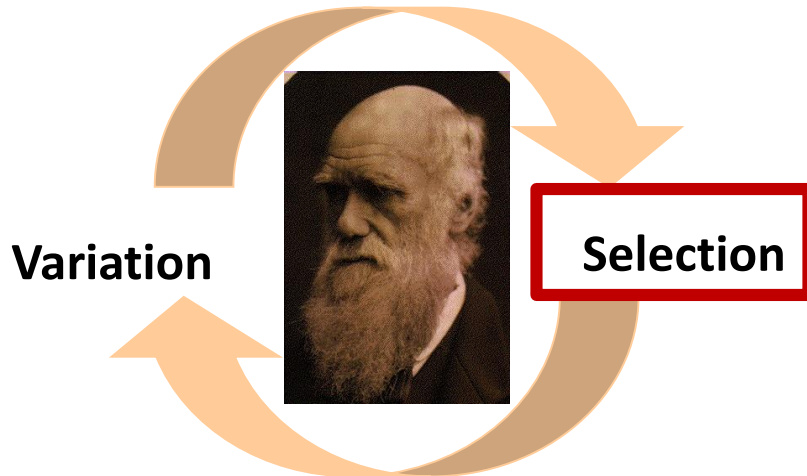
Variation et sélection



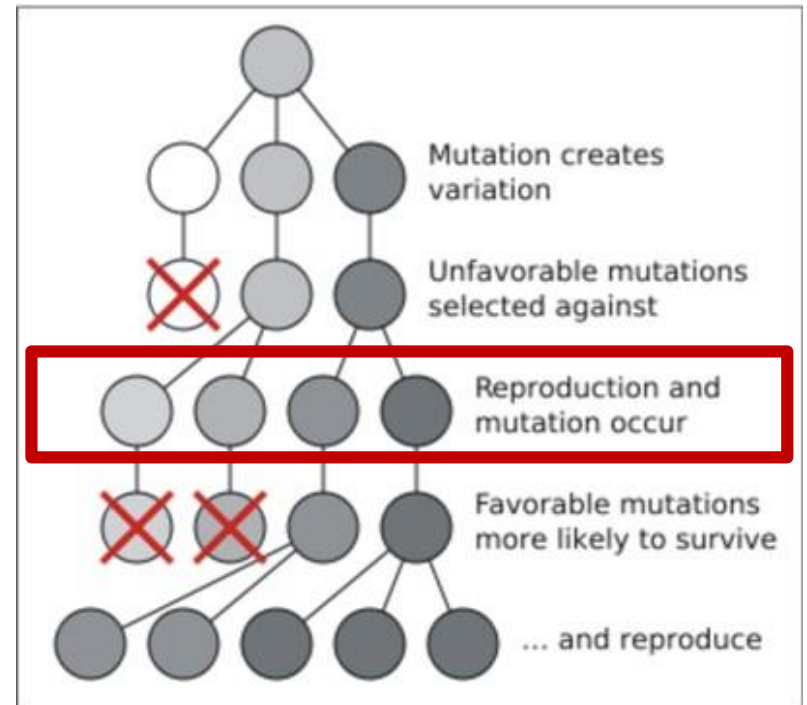
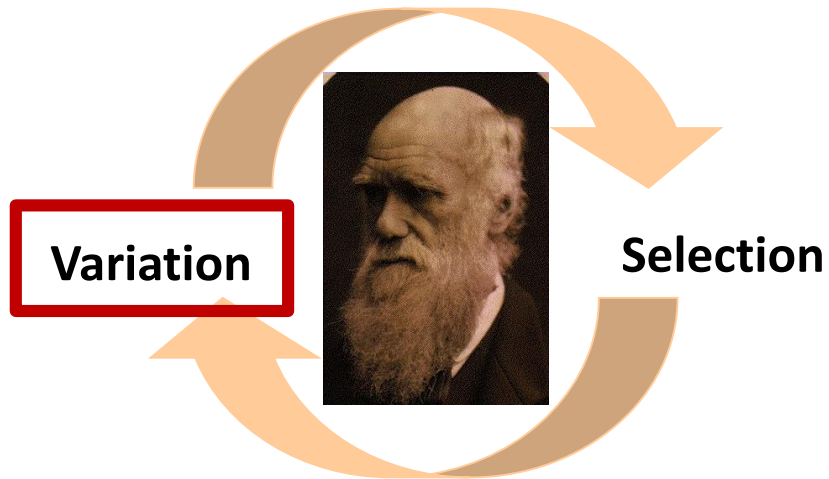
Variation et sélection



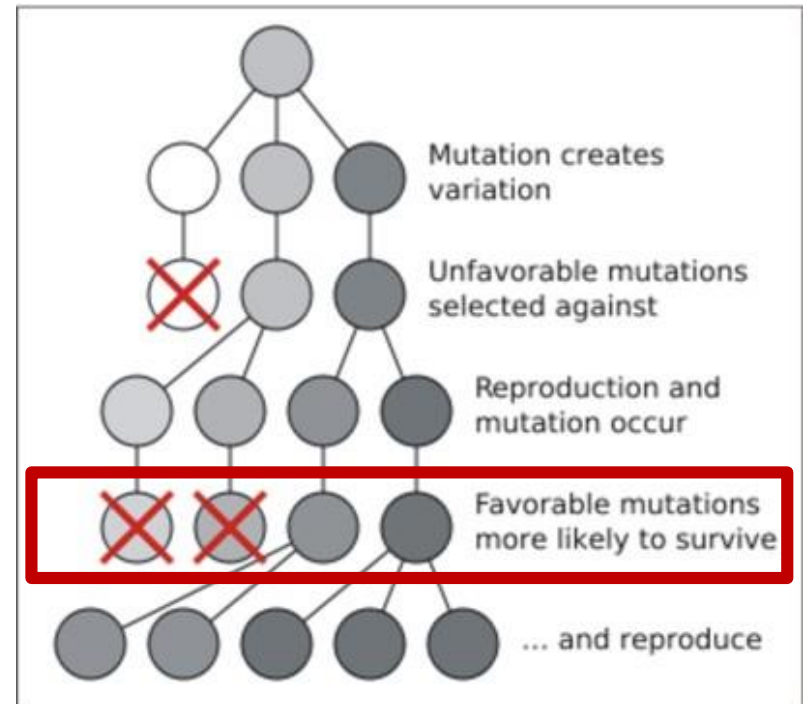
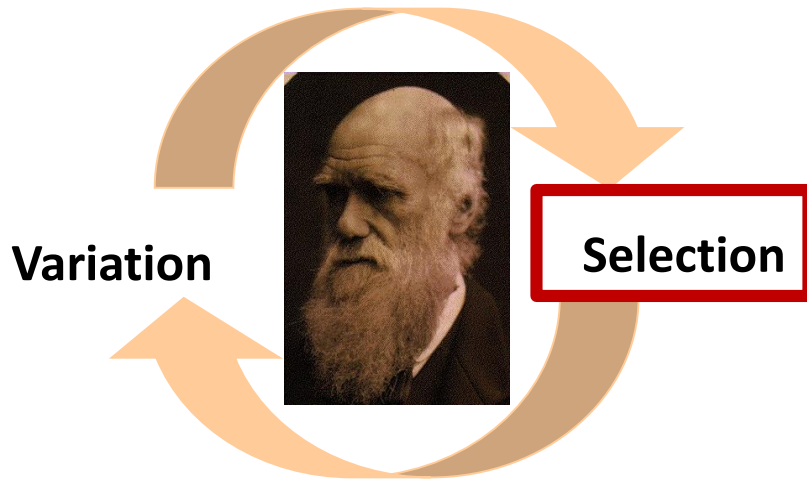
Variation et sélection



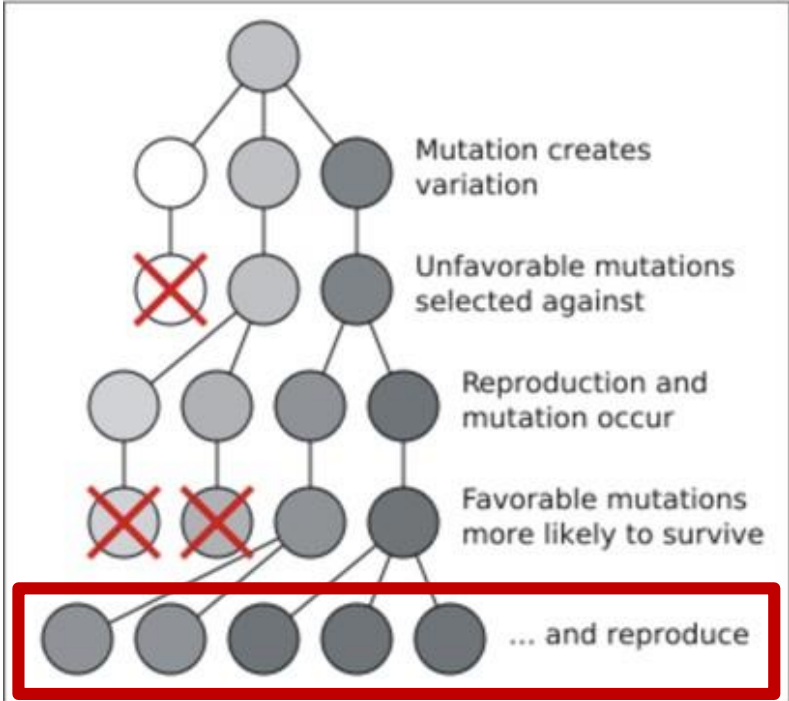
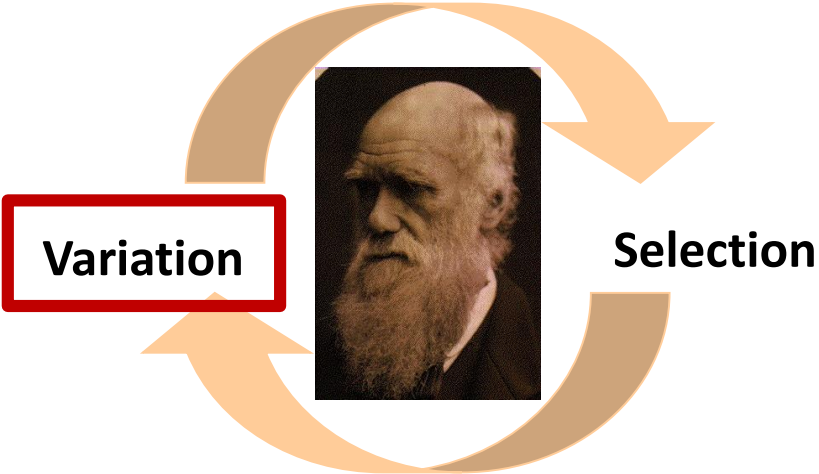
Variation et sélection



Variation et sélection

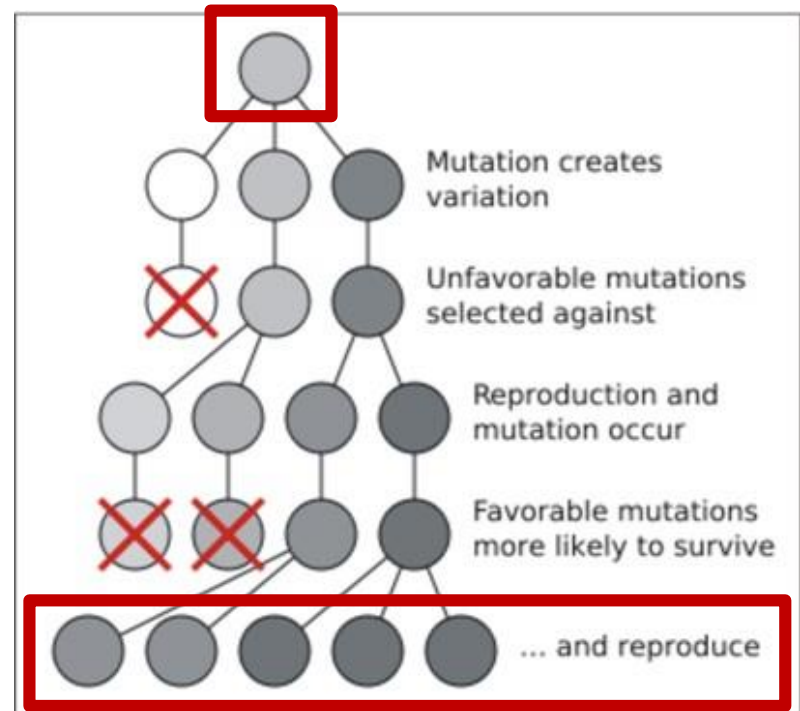
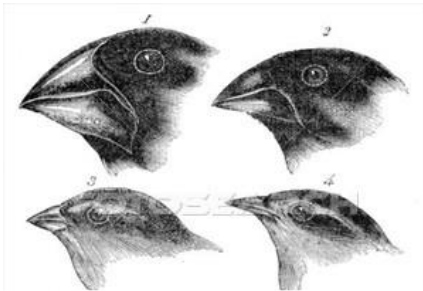


Variation et sélection

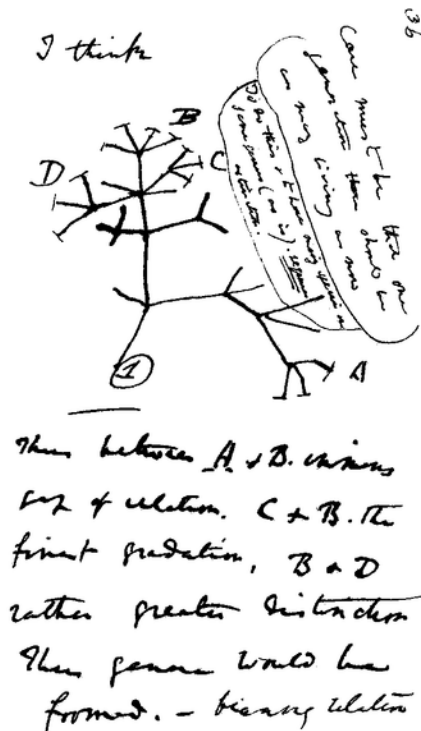


Variation et sélection

Plusieurs espèces
se sont développées
d'un seul ancêtre

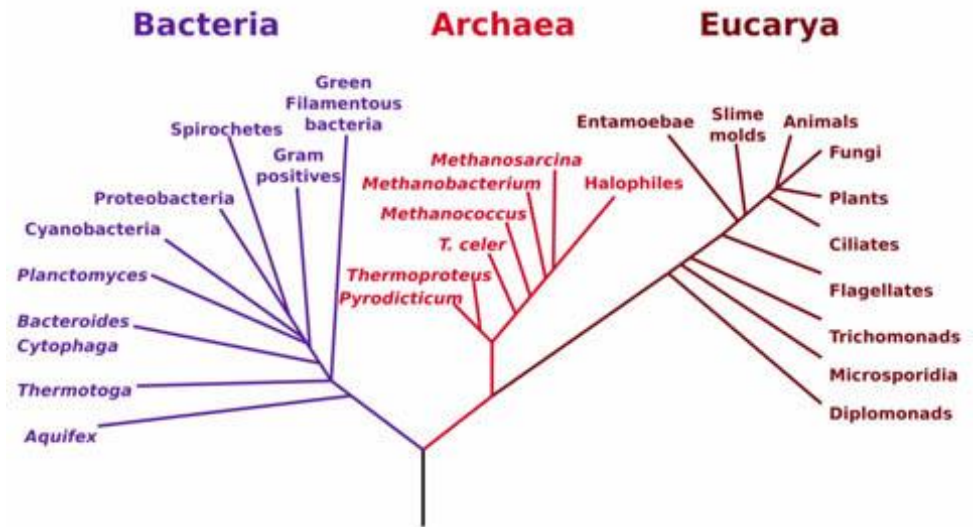


Arbre phylogénétique



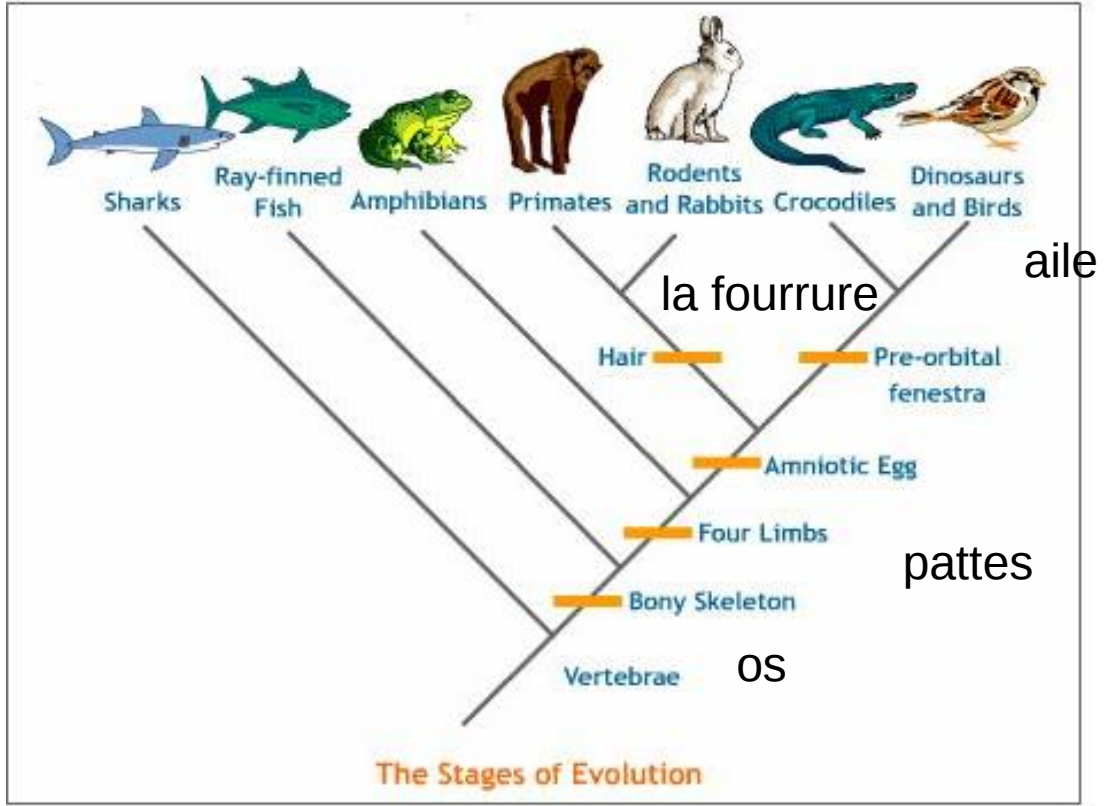
Dessin de Charles Darwin

Phylogenetic Tree of Life



seul ancêtre

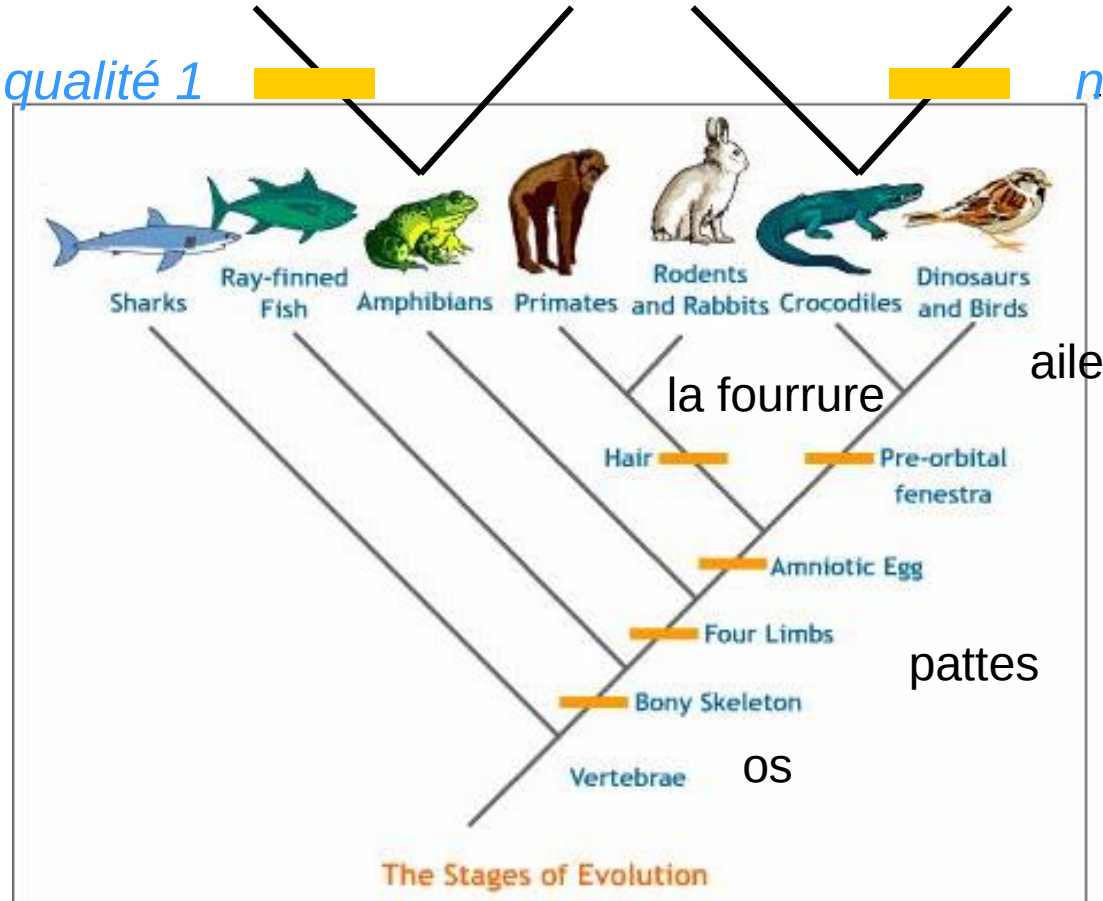
Evolution
divergente



Evolution convergente

nouvelle qualité 1

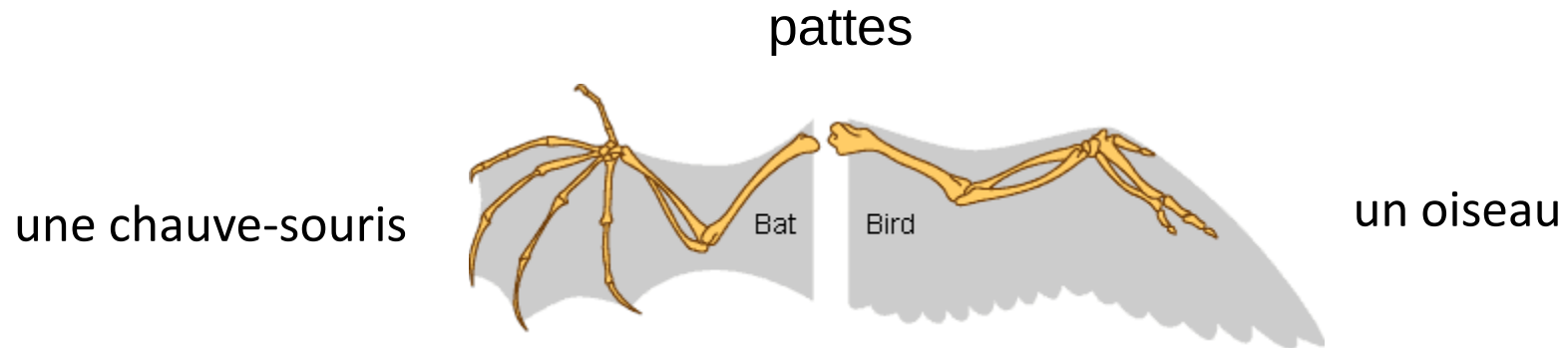
nouvelle qualité 1



Evolution divergente

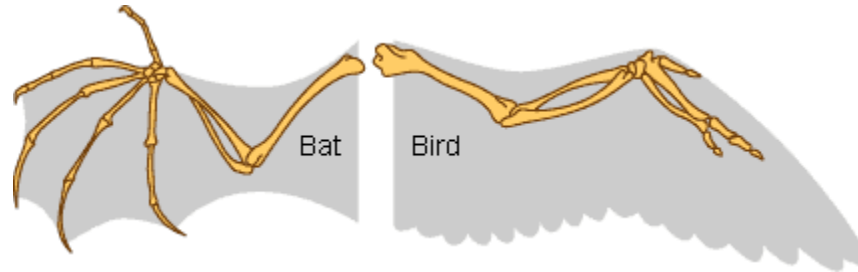
Est-ce que vous connaissez une qualité qui a développée 2 fois?

Evolution convergente



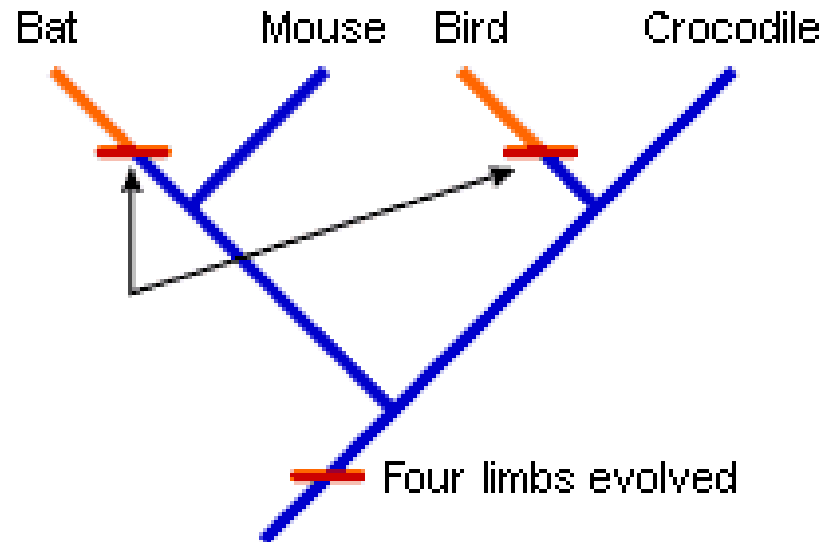
Evolution convergente

une chauve-souris



un oiseau

Les pattes de
devant se sont
transformées
en ailes.



Quelques espèces
ont développé
des qualités
(p.ex. **une aile**)
indépendantes

L'évolution aujourd'hui

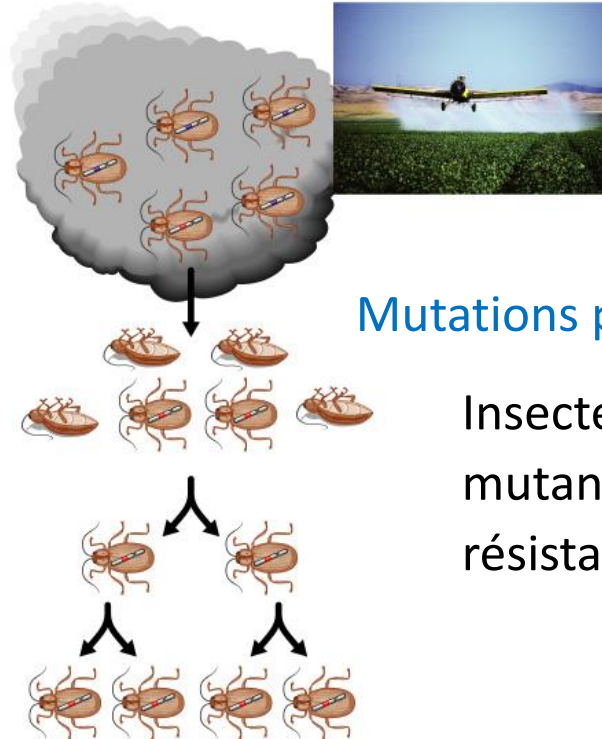
Est-ce que l'évolution continue aujourd'hui?

Est-ce que vous connaissez des exemples?

L'évolution continue ...

Mutations du DNA des insectes → expression de protéines mutantes

Insectes survivants



Application d'insecticide

Mutations par hasard!

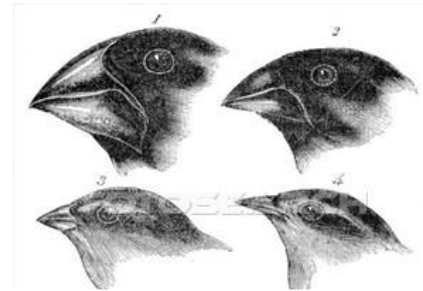
Insectes avec une protéine mutante qui donne une résistance à l'insecticide

La population des insectes avec la résistance va grandir →
l'insecticide ne fonctionne plus

Leçon 7

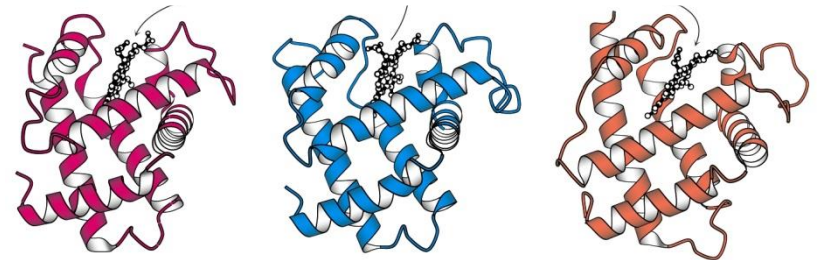
- Evolution

- Charles Darwin
- Evidence d'évolution
- Mécanisme d'évolution



- Evolution moléculaire

- Evolution des protéines
- Arbres phylogénétiques
- Comparer DNA et protéines



- Evolution moléculaire dans une éprouvette

Evolution des protéines

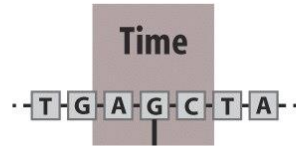


protéine
(= phénotype)



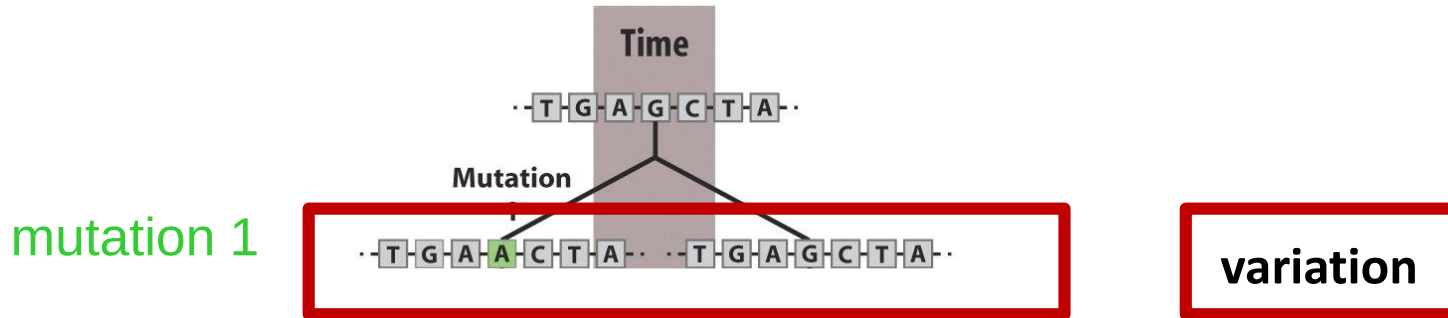
Evolution des protéines

DNA
(= génotype)



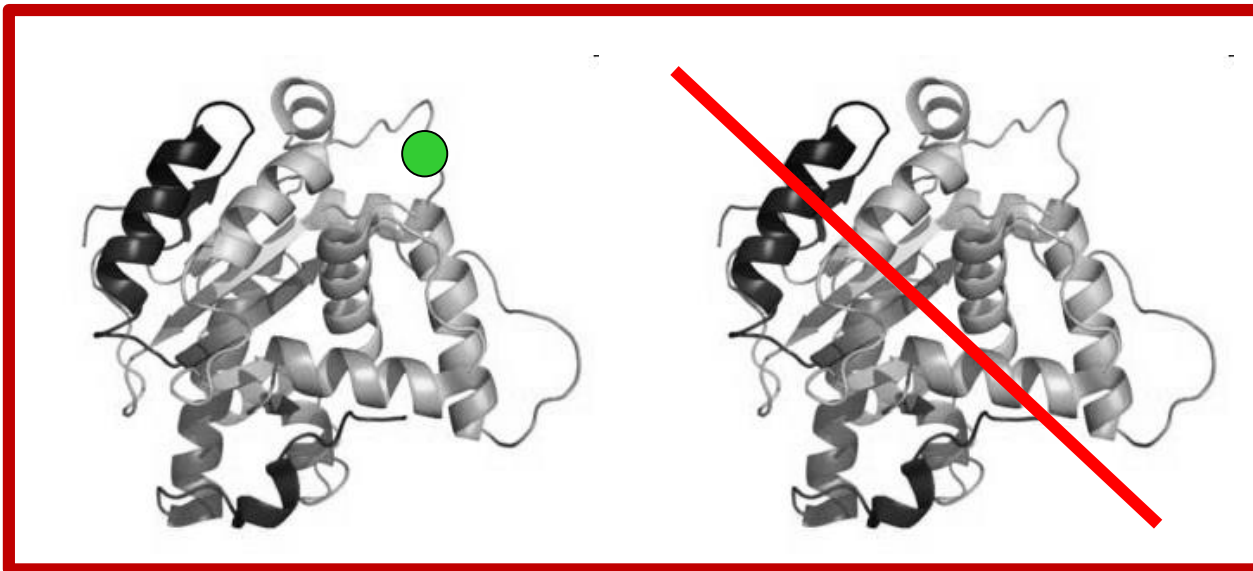
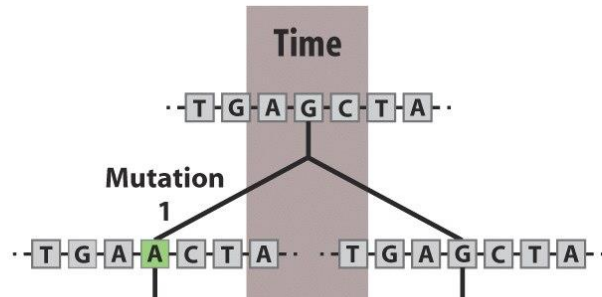
protéine
(= phénotype)

Evolution des protéines



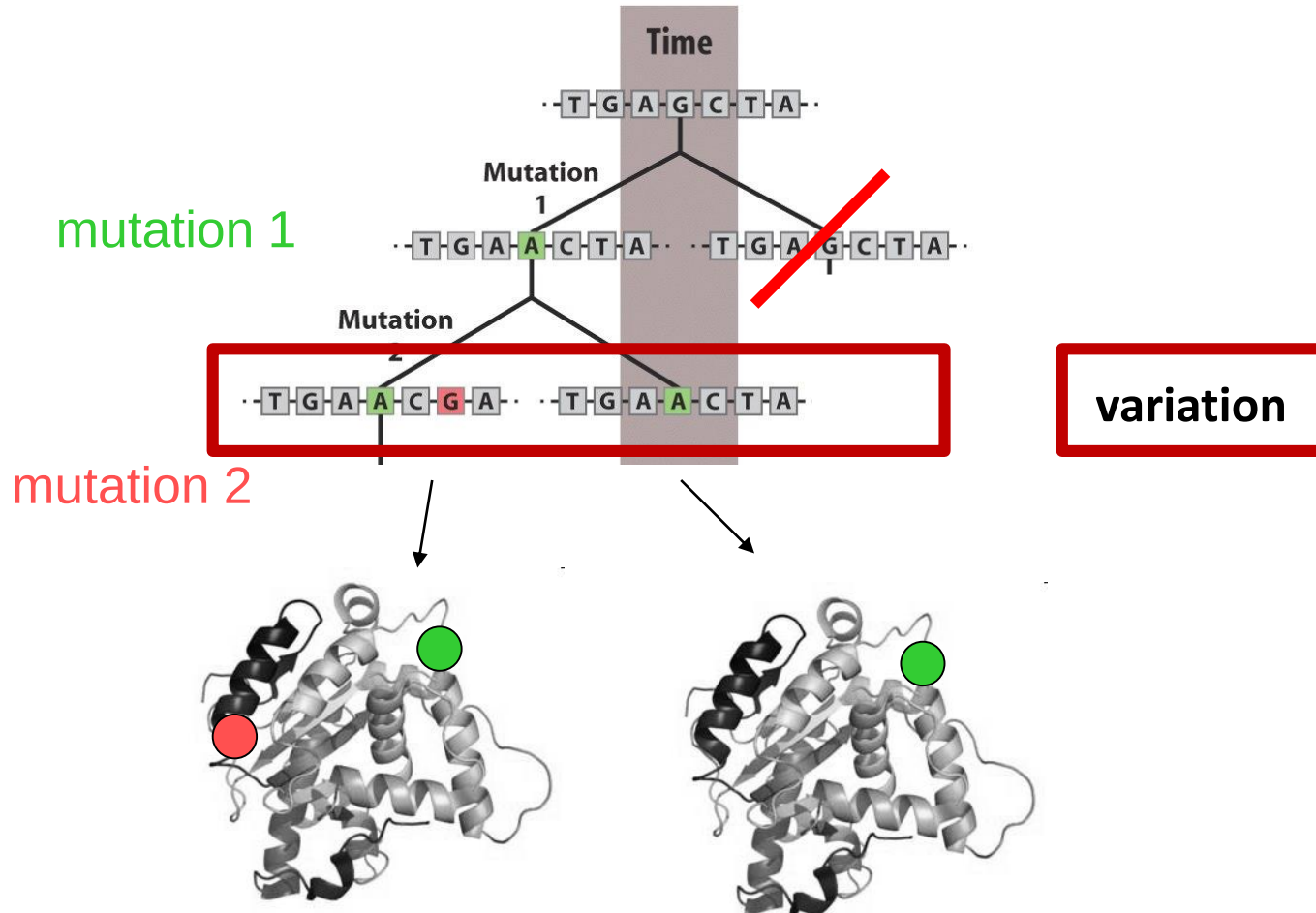
Evolution des protéines

mutation 1

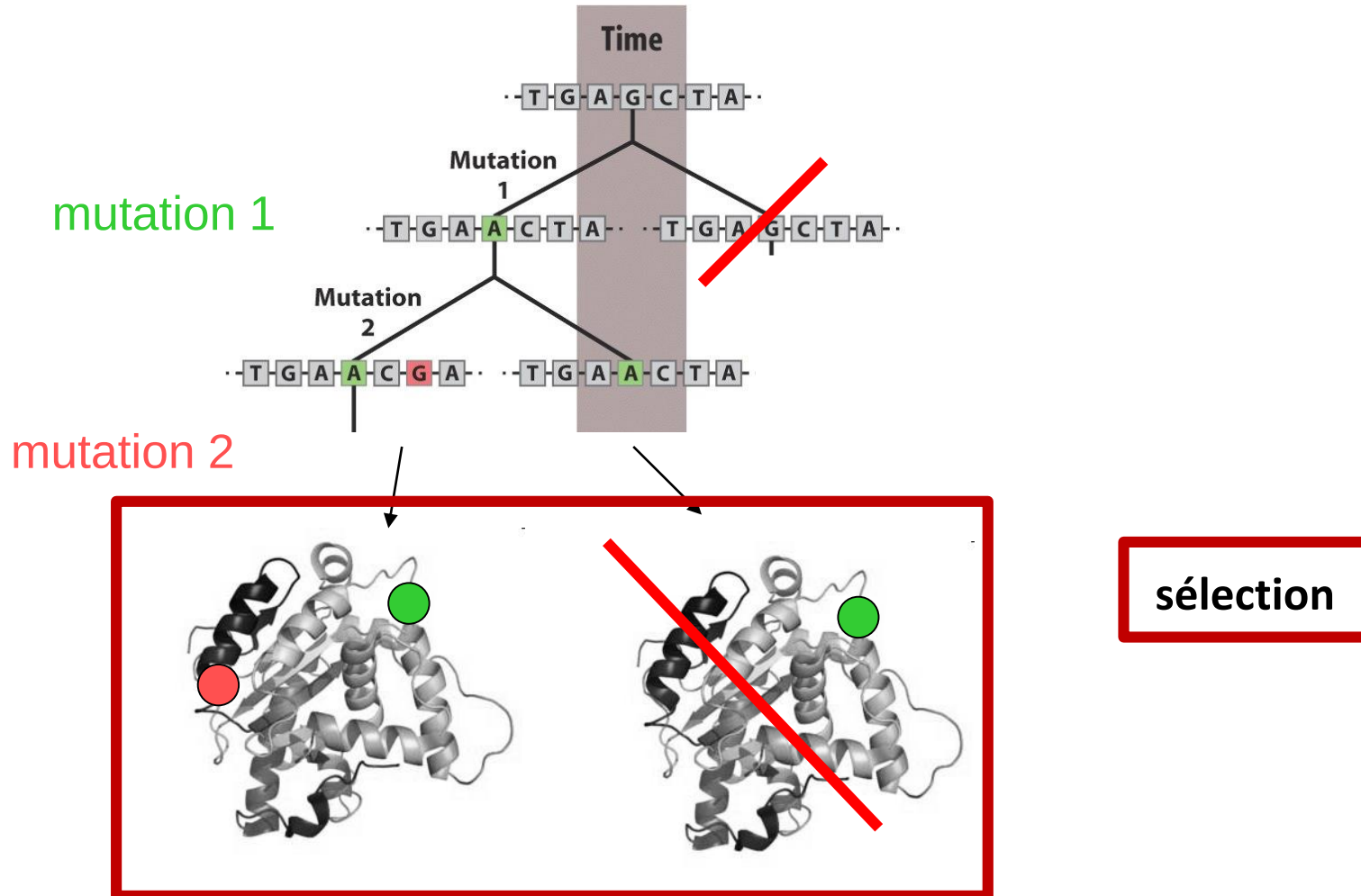


sélection

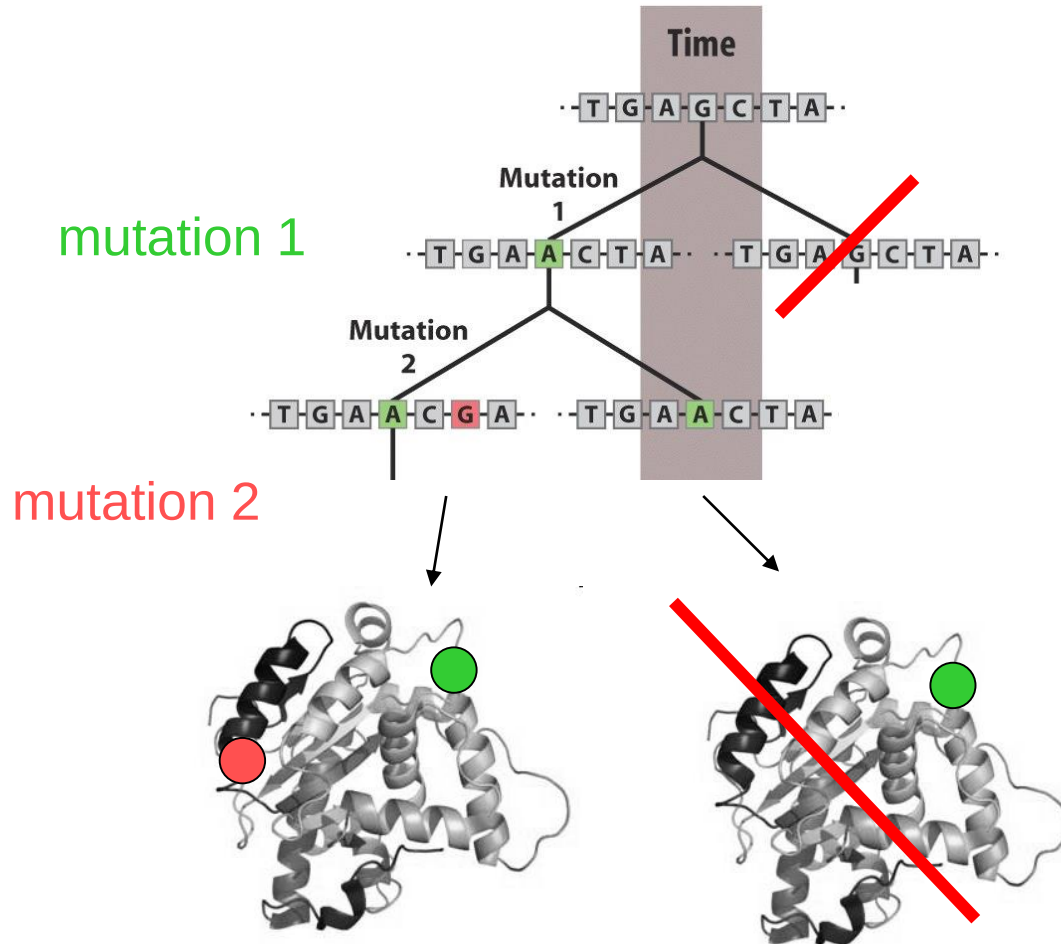
Evolution des protéines



Evolution des protéines

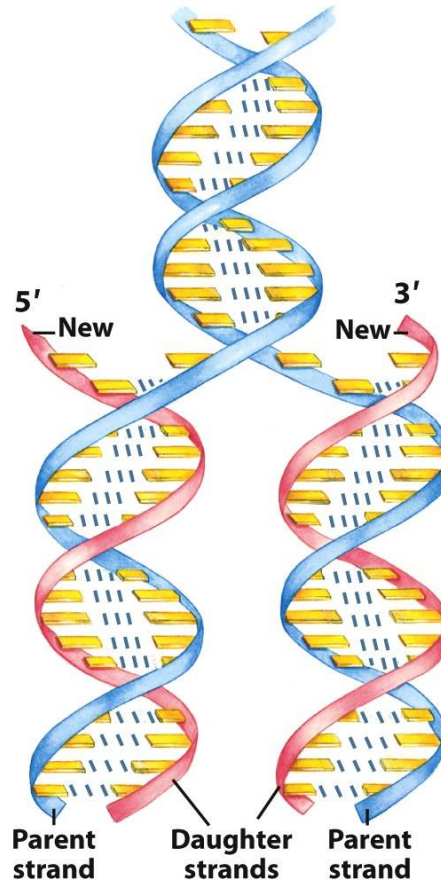


Evolution des protéines



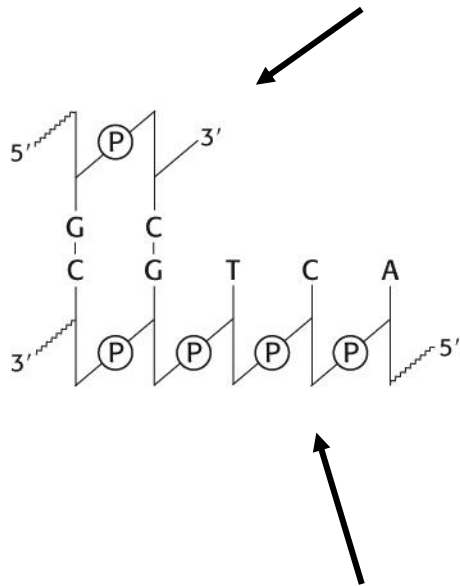
*Comment est-ce que
les mutations sont
introduites dans le
DNA?*

Mutation pendant la réplication du DNA



Mutation pendant la réplication du DNA

brin à synthétiser

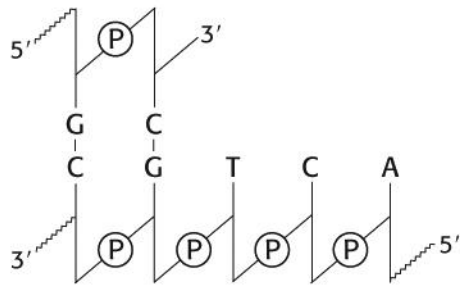


1er brin (matrice)

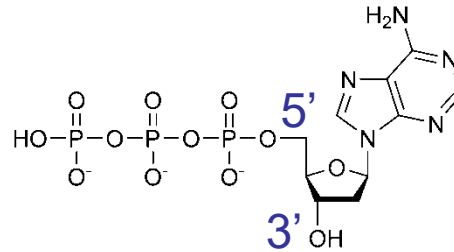
Mutation pendant la réplication du DNA

brin à synthétiser

DNA polymérase



1er brin (matrice)

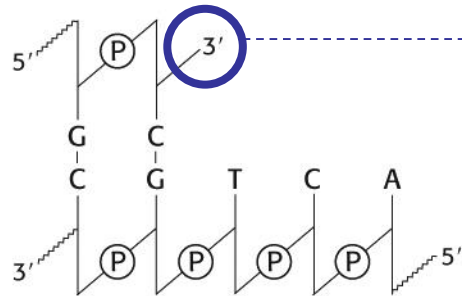


dATP

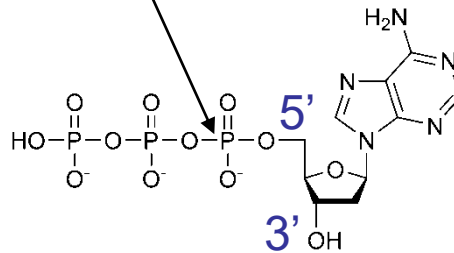
Mutation pendant la réplication du DNA

brin à synthétiser

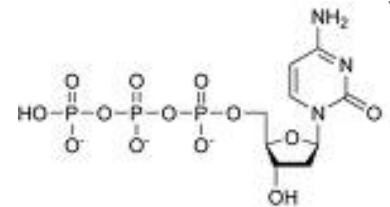
DNA polymérase



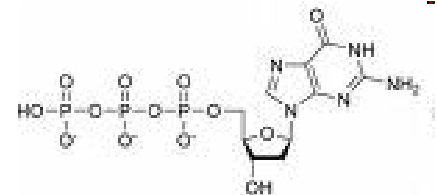
C3'-O-H



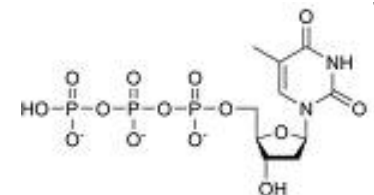
dATP



dCTP



dGTP



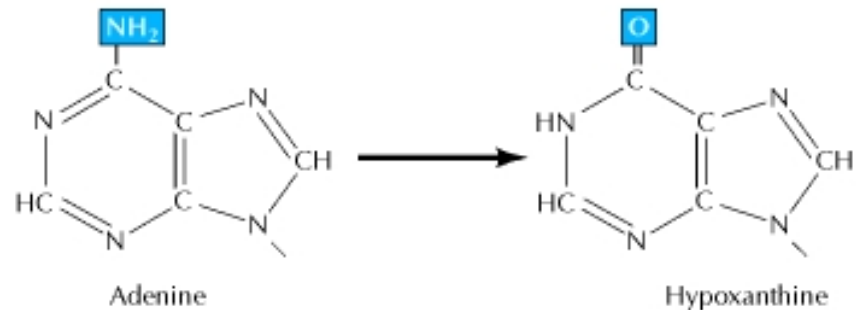
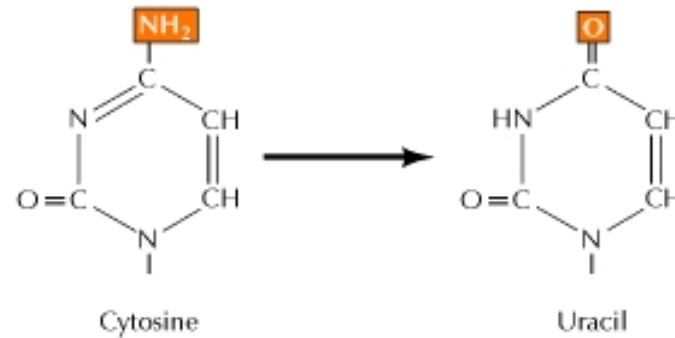
dTTP

1er brin (matrice)

Autres causes de mutations

- Transformation chimique
(p.ex. par un agent alkylant)
- Transformation physique
(p.ex. rayon X)

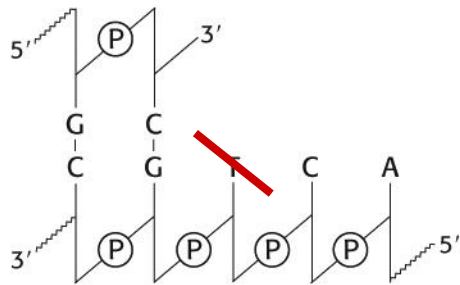
A) Deamination



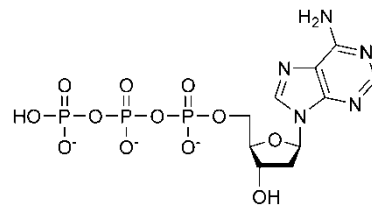
Autres causes de mutations

brin à synthétiser

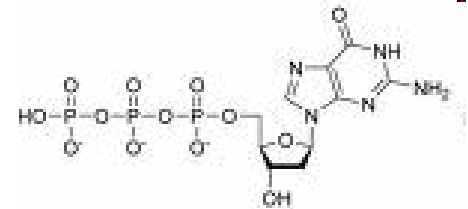
DNA polymérase



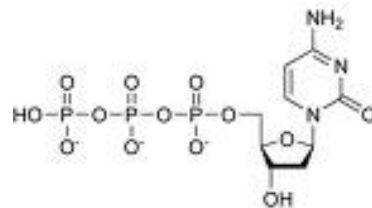
1er brin (matrice)



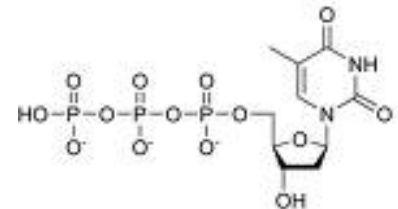
dATP



dGTP



dCTP

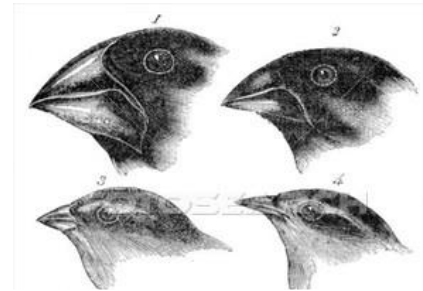


dTTP

Leçon 7

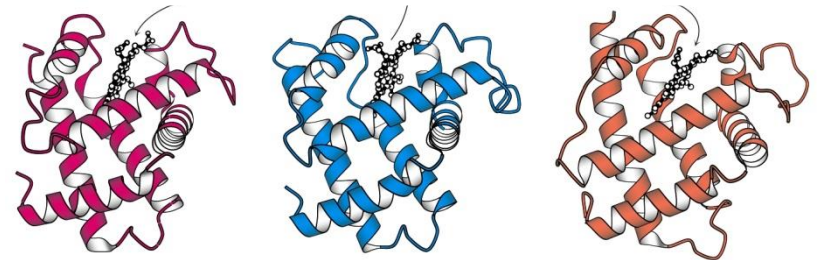
- Evolution

- Charles Darwin
- Evidence d'évolution
- Mécanisme d'évolution



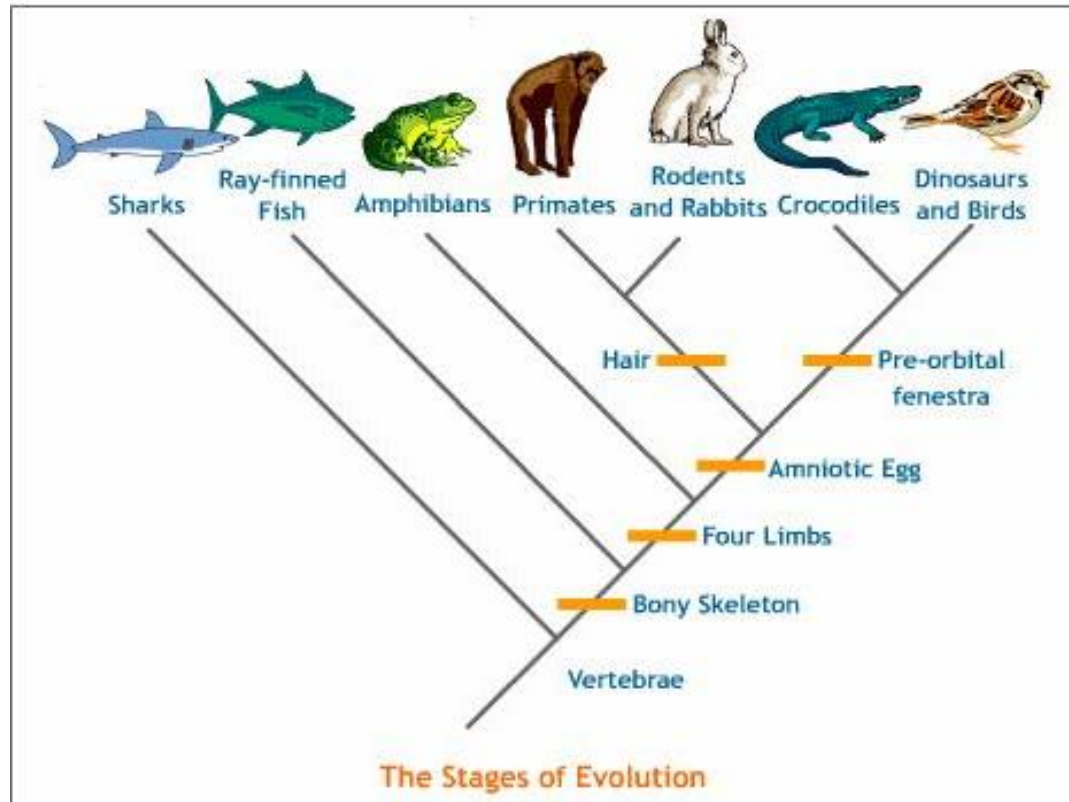
- Evolution moléculaire

- Evolution des protéines
- ➡ - Arbres phylogénétiques
- Comparer DNA et protéines

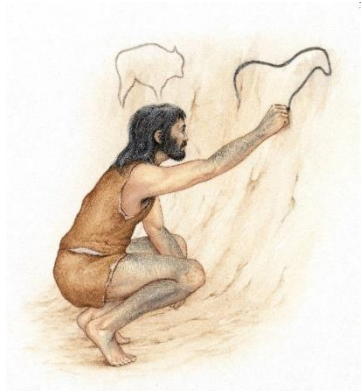


- Evolution moléculaire dans une éprouvette

Arbre phylogénétique



Arbre phylogénétique: **basé sur la morphologie**



Homo sapiens



Chimpanzé



Homo de neanderthal



comparaison du phénotype
(= morphologie, développement,
comportement)

Homo sapiens

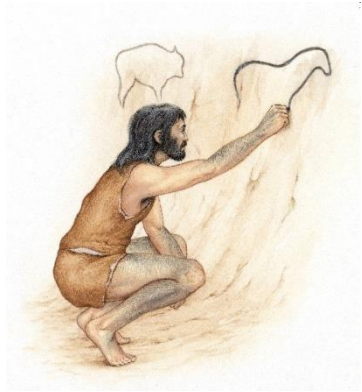
Chimpanzee

néanderthalien

singe



Arbre phylogénétique: basé sur les séquences de DNA



Homo sapiens

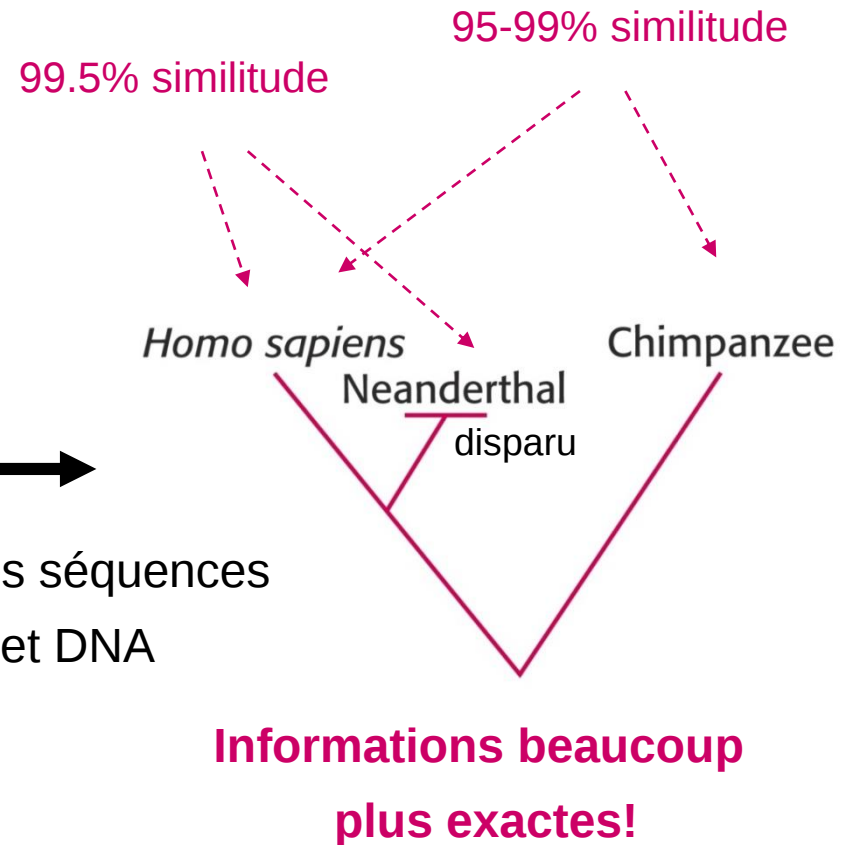


Chimpanzé



Homo de neanderthal

comparaison des séquences
protéines et DNA



Exemple: Le néanderthalien n'était pas un intermédiaire entre les chimpanzés et les homo sapiens

Prix Nobel 2022

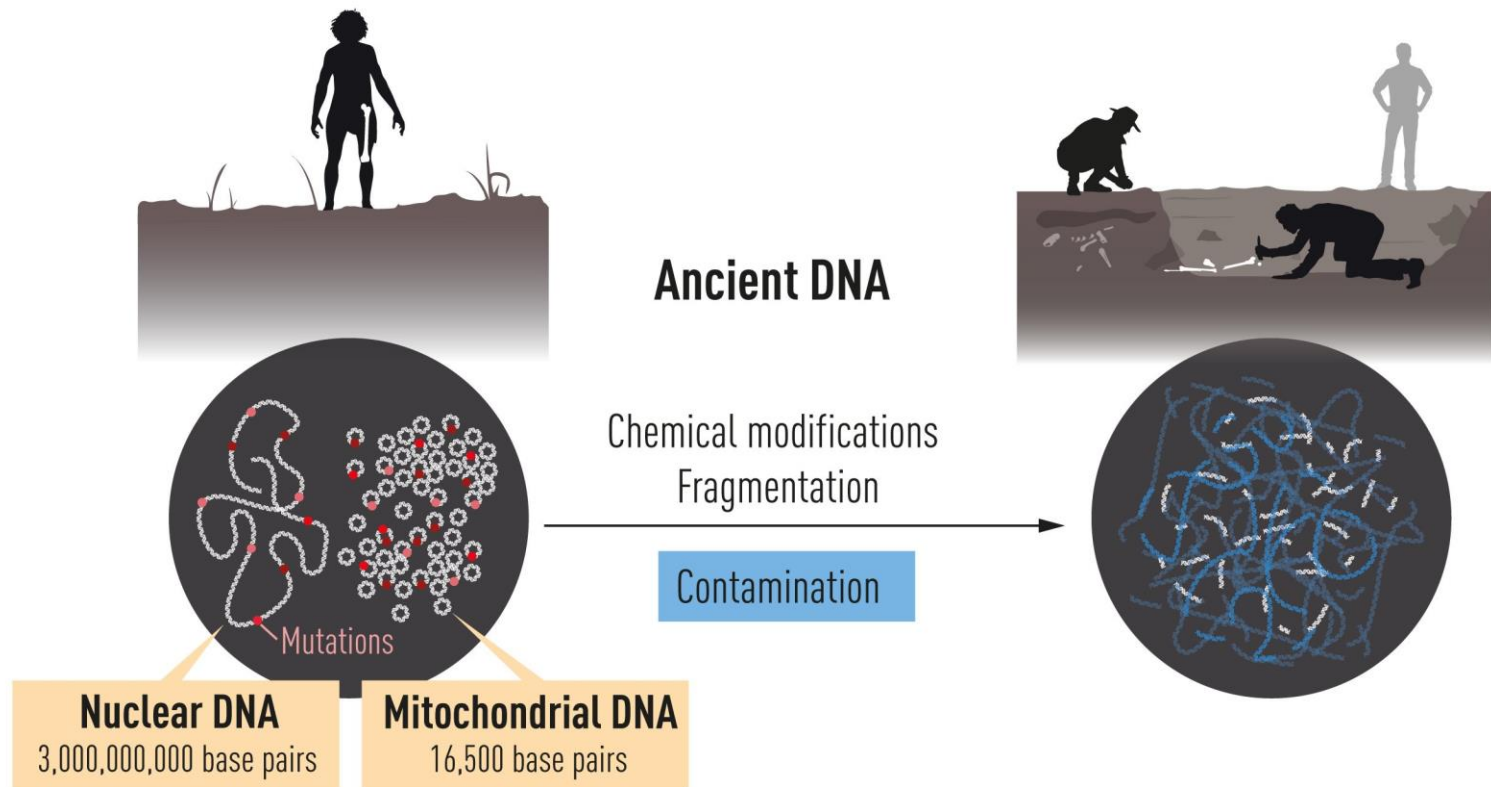
(Le prix Nobel de médecine et de physiologie)



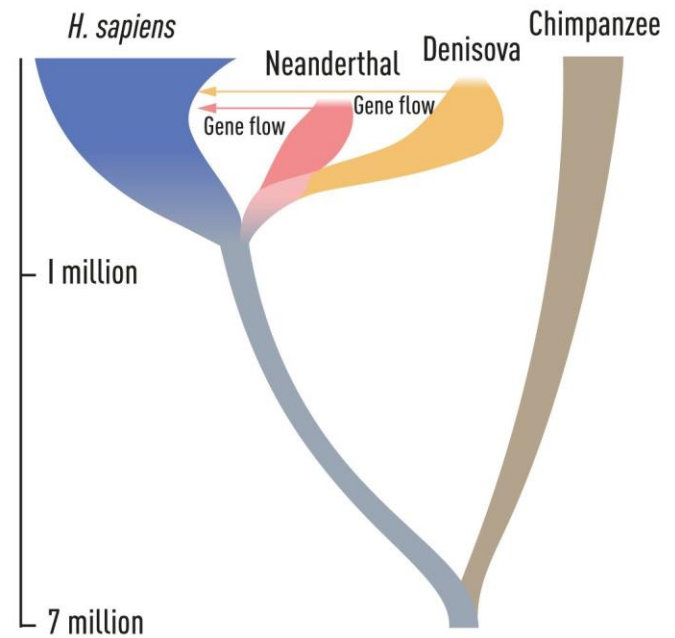
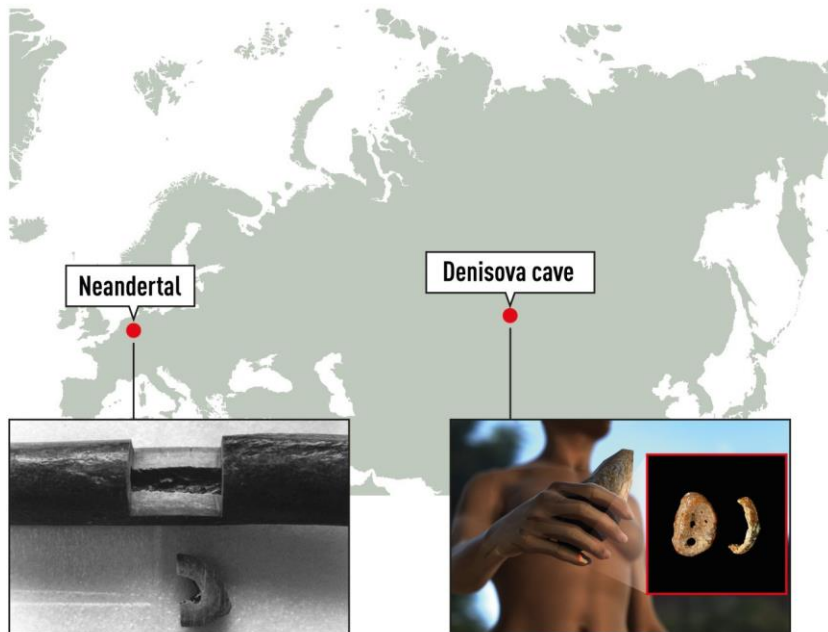
Svante Pääbo



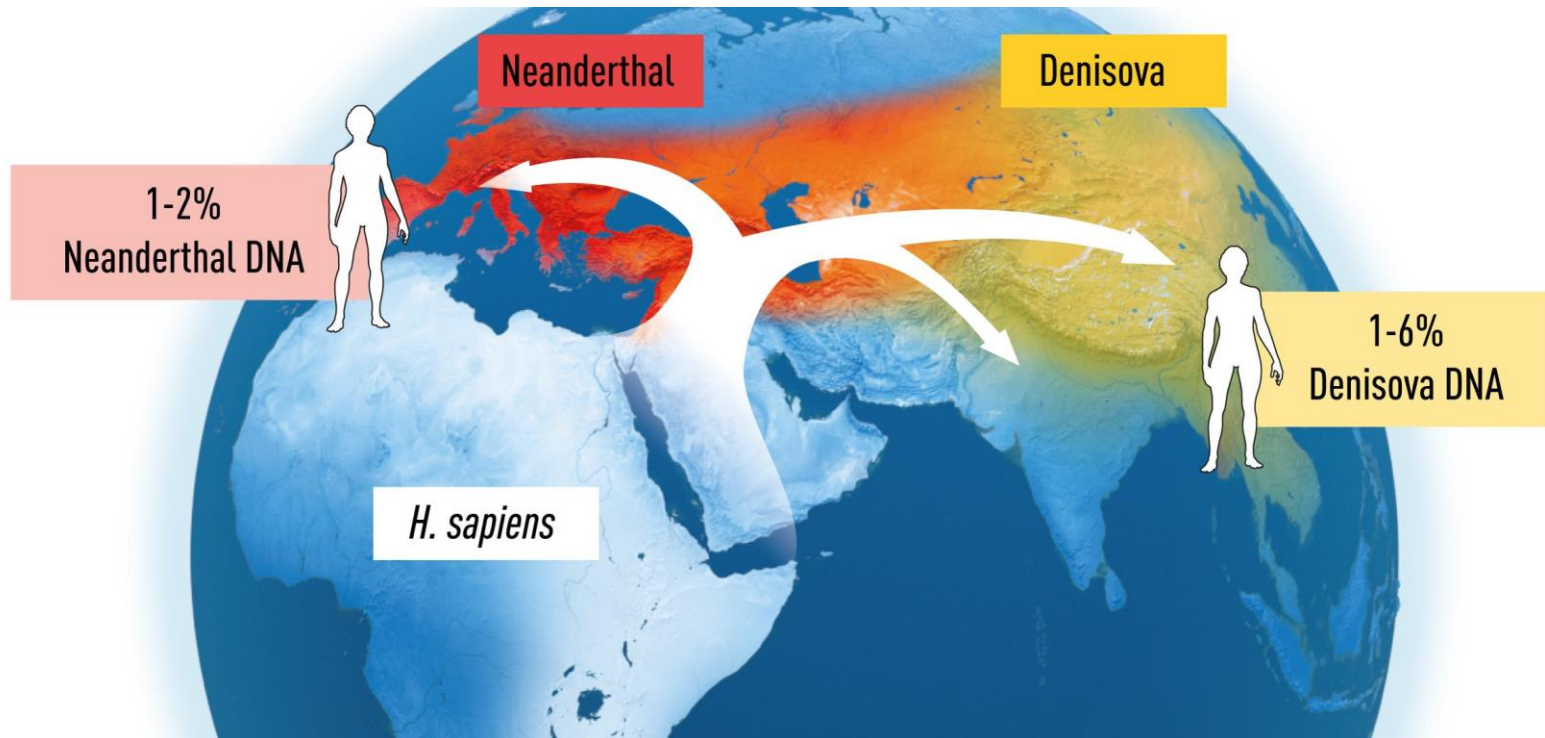
Svante Pääbo



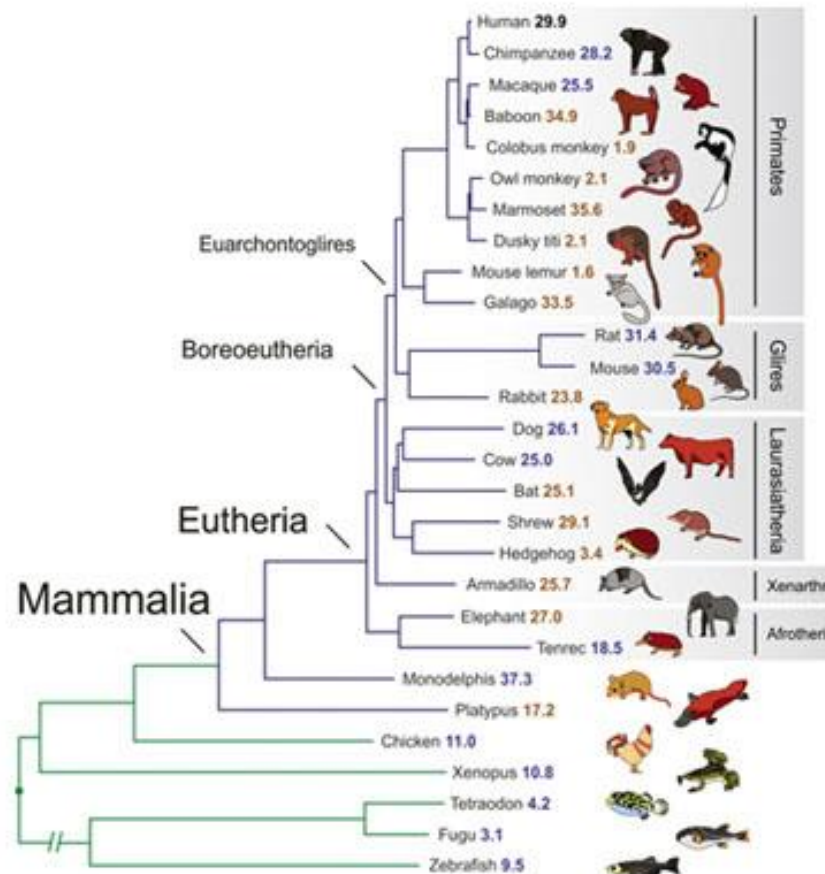
Svante Pääbo



Svante Pääbo



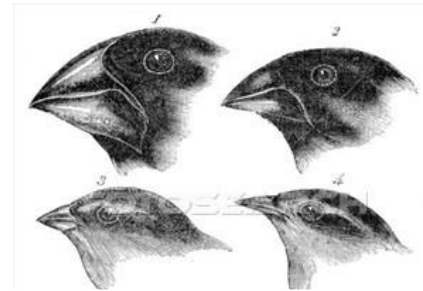
Des arbres phylogénétiques exacts peuvent être construits à partir des informations de séquences



Leçon 7

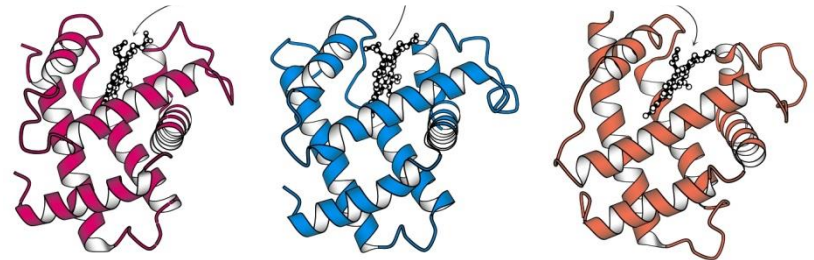
- Evolution

- Charles Darwin
- Evidence d'évolution
- Mécanisme d'évolution



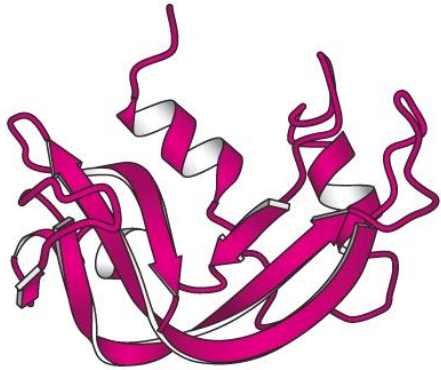
- Evolution moléculaire

- Evolution des protéines
- Arbres phylogénétiques
- ➡ - Comparer DNA et protéines

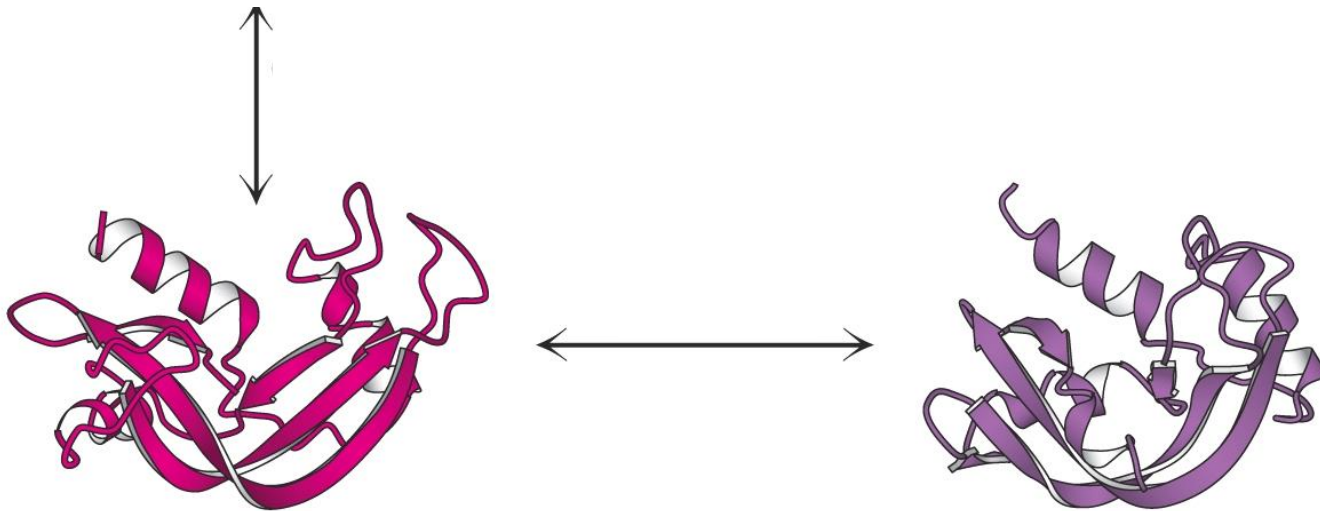


- Evolution moléculaire dans une éprouvette

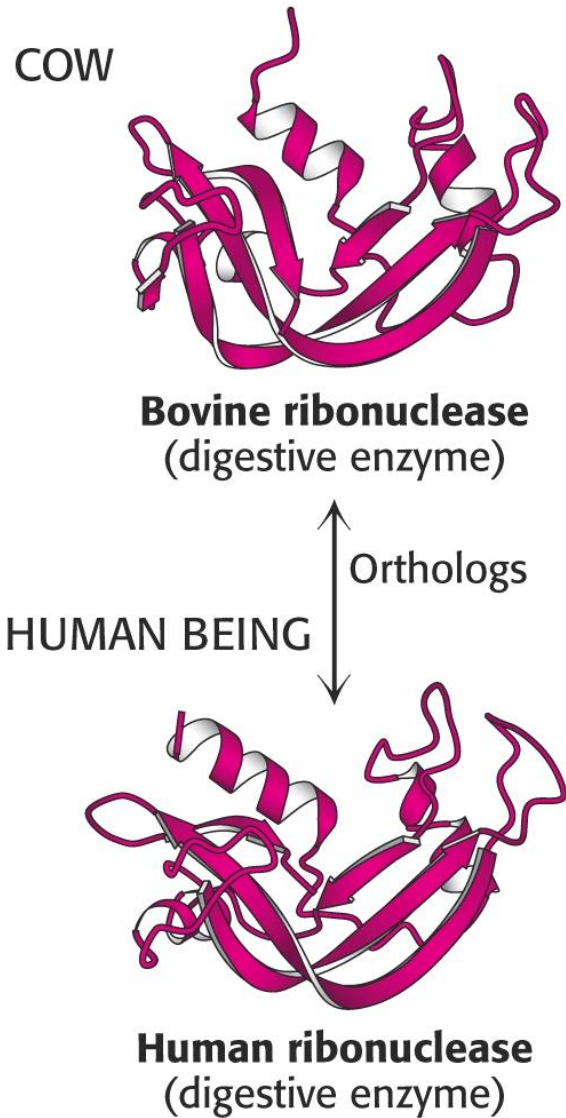
Nomenclature: protéines homologues



Les **protéines homologues**
descendent d'un ancêtre commun



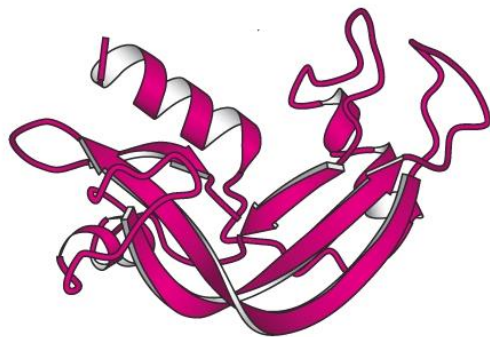
Nomenclature: protéines orthologues



Les **protéines orthologues** ont souvent des fonctions semblables

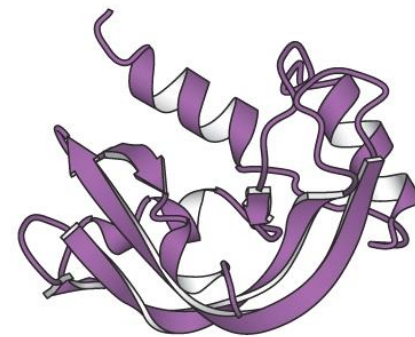
Nomenclature: protéines **paralogues**

Les **protéines paralogues** ont souvent des fonctions différentes



Human ribonuclease
(digestive enzyme)

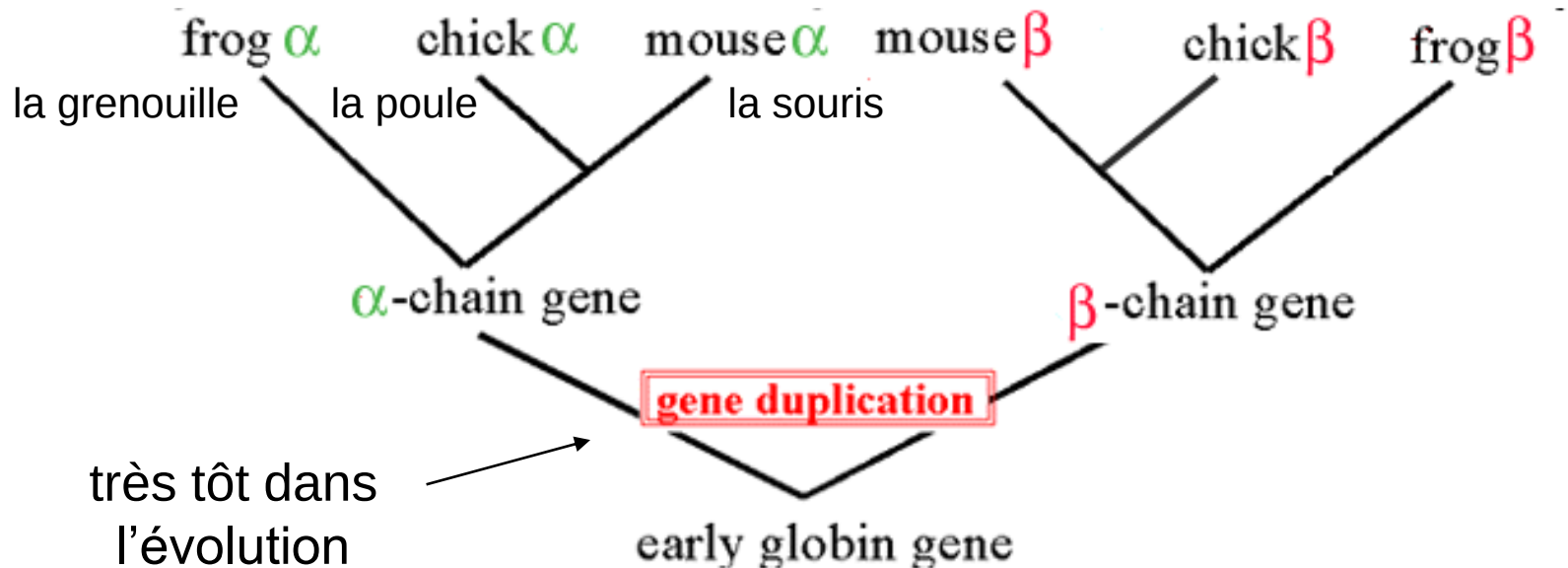
Paralogs



Angiogenin
(stimulates blood-vessel growth)

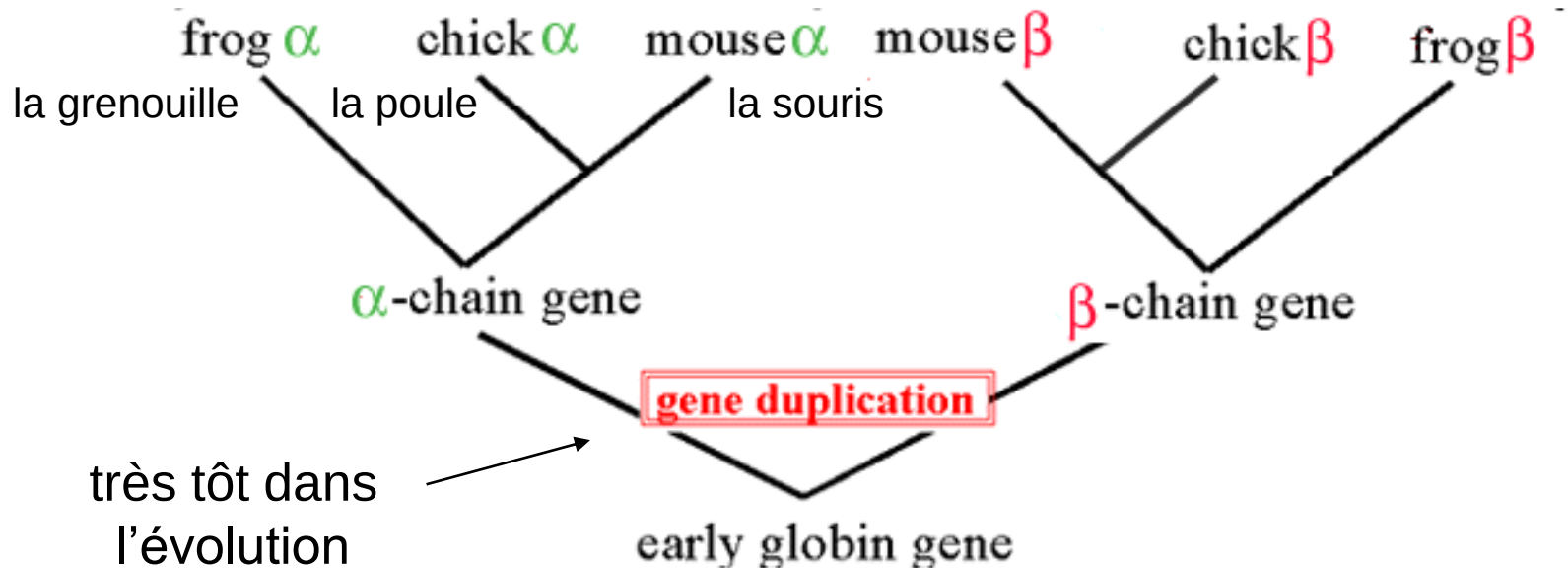
Homologues, orthologues et paralogues

Quelles protéines sont des homologues?



Homologues, orthologues et paralogues

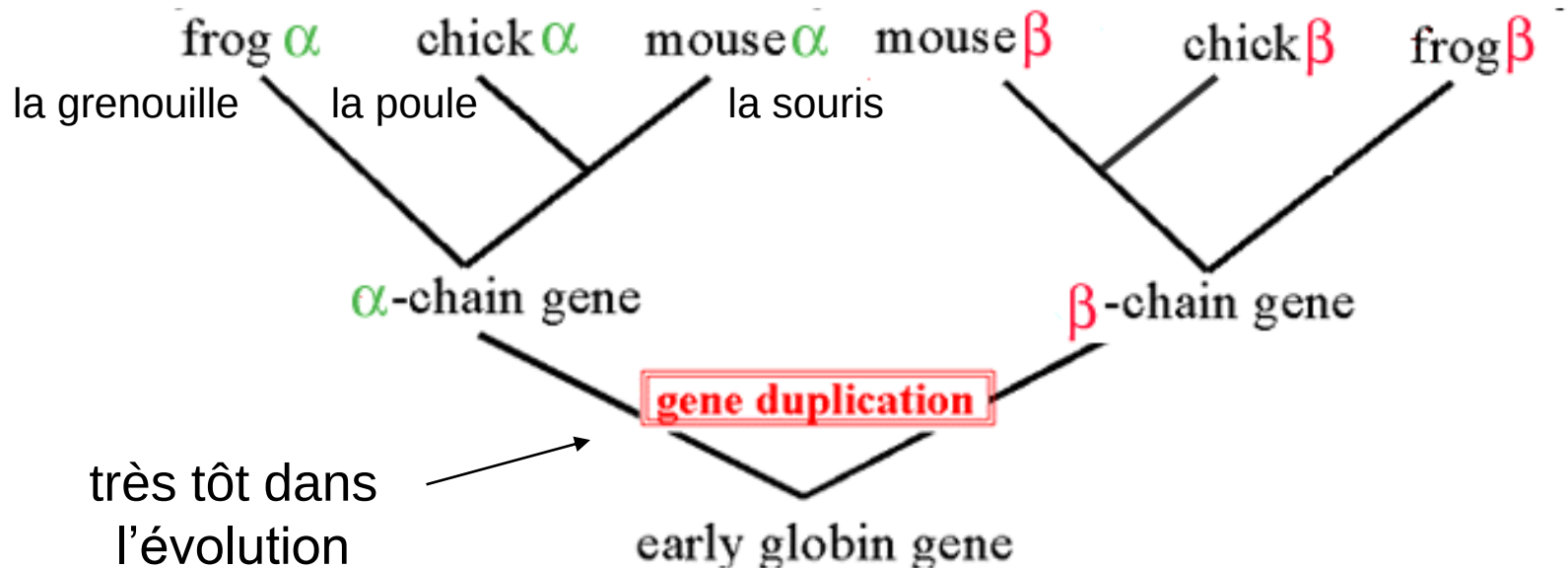
homologs



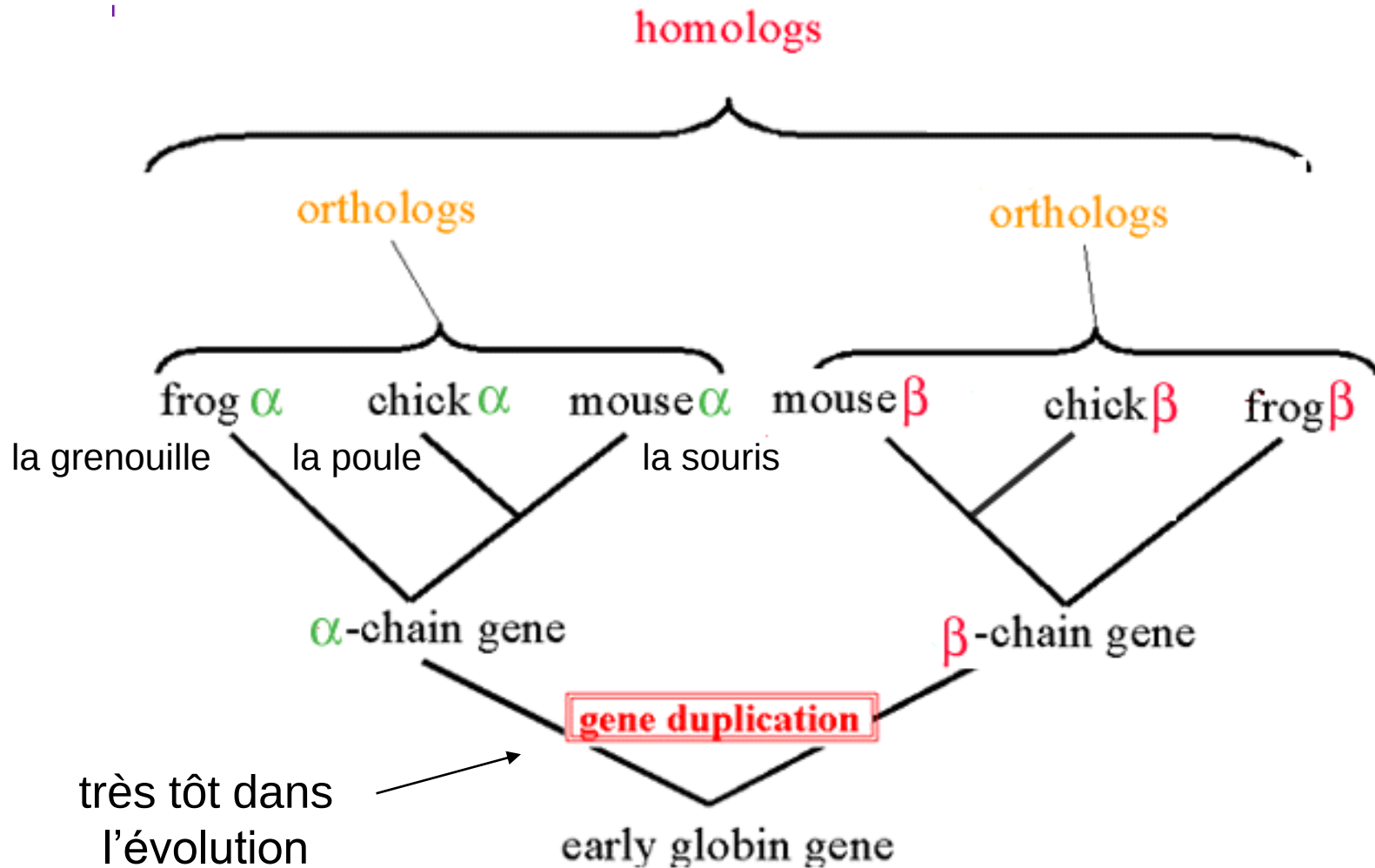
Homologues, orthologues et paralogues

homologs

Quelles protéines sont des orthologues?



Homologues, orthologues et paralogues



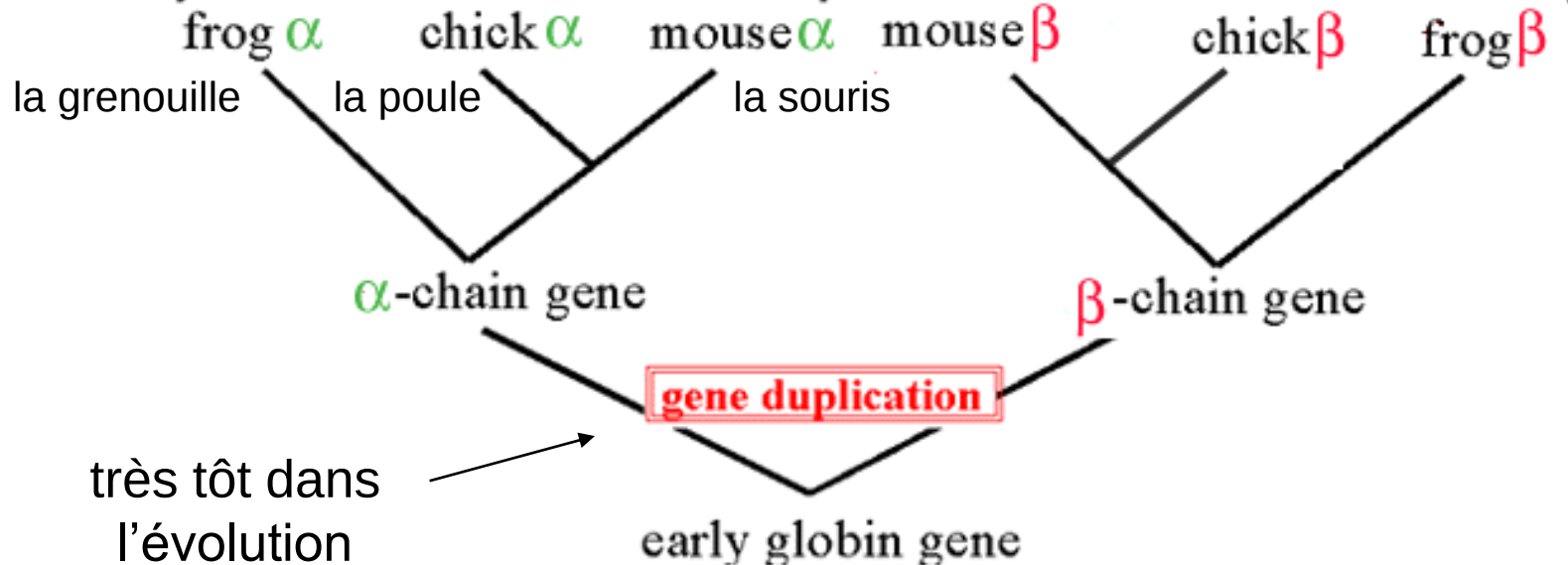
Homologues, orthologues et paralogues

Quelles protéines sont des paralogues?

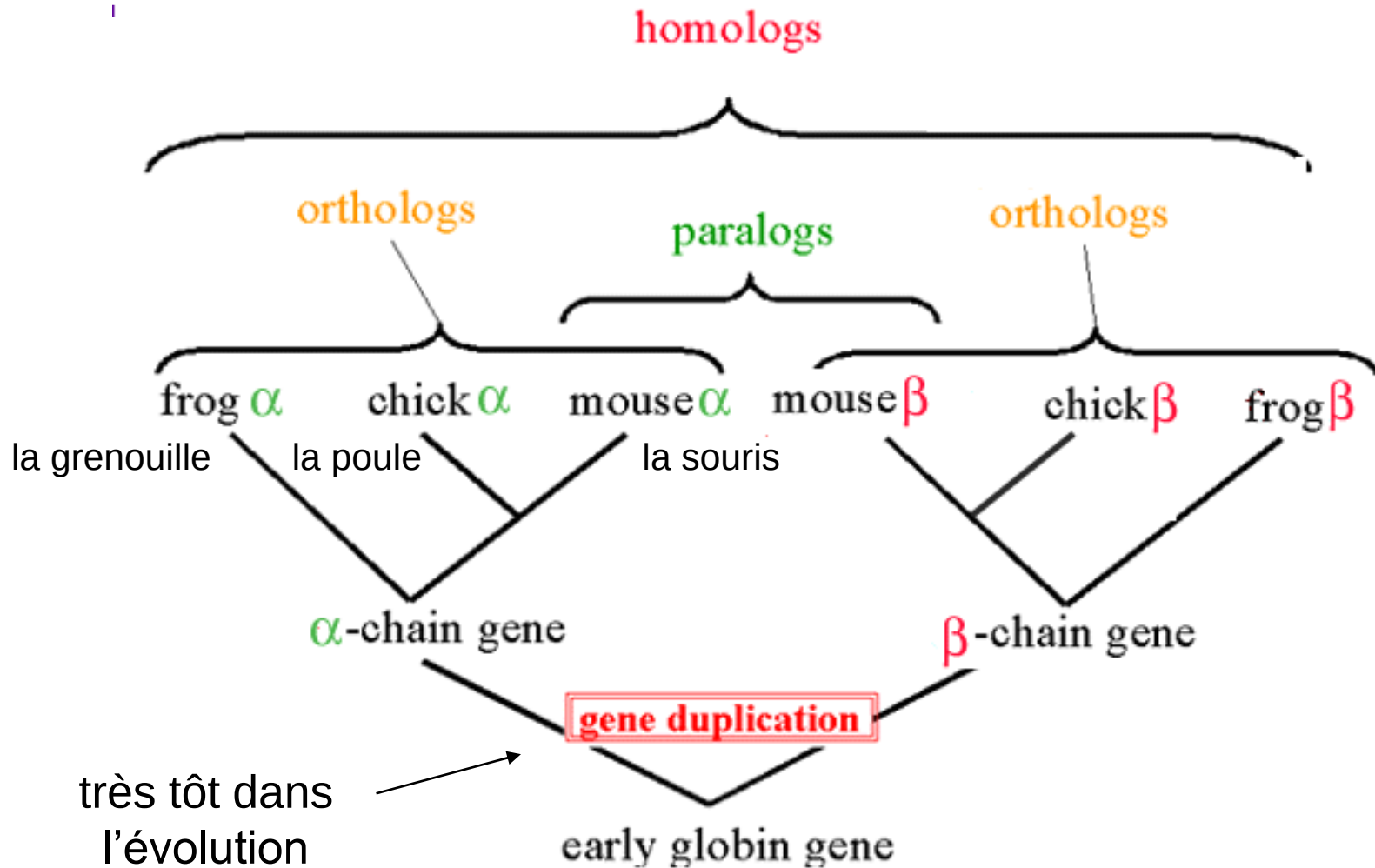
homologs

orthologs

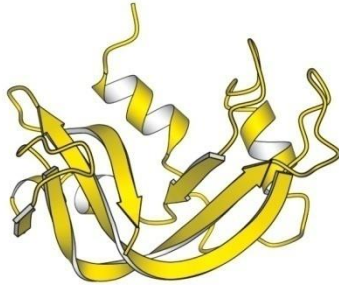
orthologs



Homologues, orthologues et paralogues



Comparaisons de protéines



Bovine ribonuclease



Human ribonuclease

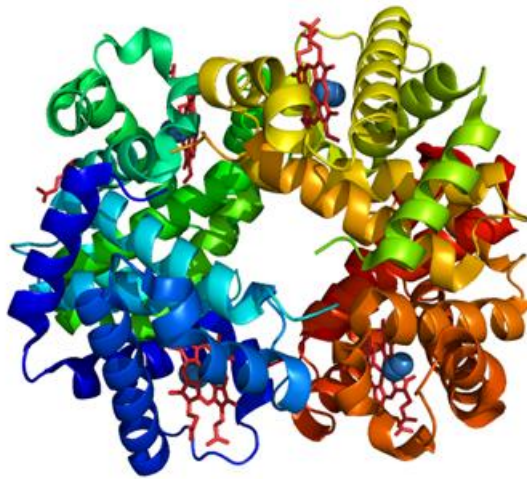


Angiogenin

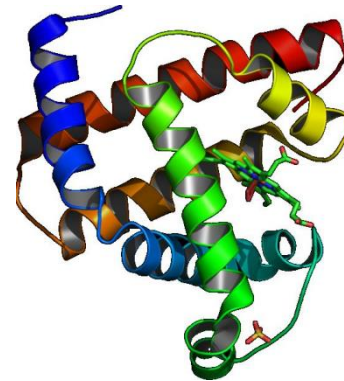
Motivation:

- Etudier l'évolution (dessiner des arbres phylogénétiques)
- Etudier les **fonctions** des protéines
 - Prévoir **les fonctions** des protéines inconnues
 - Prévoir la **structure** tridimensionnelle

Exemple 1: comparaison de l'hémoglobine avec la myoglobine



hémoglobine



myoglobine

*Est-ce que l'hémoglobine et la myoglobine
sont des homologues?*

Séquences d'acides aminés de l'hémoglobine et de la myoglobine

Human hemoglobin (α chain)

VLSPADKTNVKAAWGKVGAHAGEYGAELERMFLSFPTTKTYFPHFDLSHG
SAQVKGHGKKVADALTNAVAHVDDMPNALSASDLHAHKLRVDPVNFKLLS
HCLLVTLAAHLPAEFTPAVHASLDKFLASVSTVLTSKYR

Human myoglobin

GLSDGEWQLVLNWWGKVEADIPGHGQEVLIIRLFKGHPETLEKFDKFKHLKS
EDEMKAEDLKKHGATVLTALGGILKKKGHHEAEIKPLAQSHATKHKIPVK
YLEFISECI IQVLQSKHPGDFGADAQGAMNKALELFRKDMASNYKELGFQG

*Comment peut-on comparer les séquences
de l'hémoglobine et de la myoglobine?*

Méthodes d'alignement de séquences

→ Détecter les aminoacides identiques

Human hemoglobin (α chain)

VLS PADKTNVKA AWGKVG AHAGEYGA EALERMFLSFPTTKTYFPHFDLSHG
SAQVKGHGKKVADAL TNAVAHVDDMPNAL SALSDLHA HKLRVDPVNFKLLS
HCLLVTLAAHLPAEFTP AVHASLDKFLASVSTVLTSKYR

Human myoglobin

GLSDGEWQLVLNWWGKVEADIPGHGQEVLI RLFKGHPETLEKFDKFKHLKS
EDEMKA SEDLKKHGATVLTALGGILKKKGHHEAEIKPLAQSHATKHKIPVK
YLEFISECIIQVLQSKHPGDFGADAQGAMNKALELFRKDMASNYKELGFQG

Méthodes d'alignement de séquences

→ Detecter les aminoacides identiques

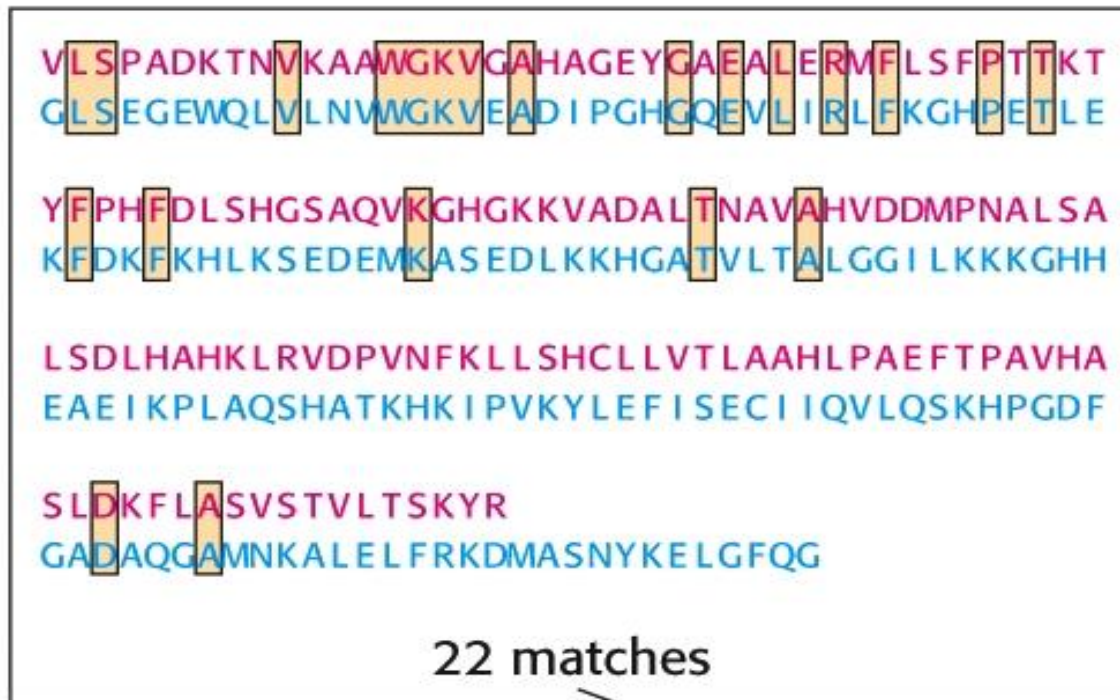
Human hemoglobin (α chain)

VLSPADKTNVKAAWGKVGAHAGEYGAELERMFLSFPTTKTYFPHFDLSHG
SAQVKGHGKKVADALTNAVAHVDDMPNALSALSDLHAHKLRVDPVNFKLLS
HCLLVTLAAHLPAEFTPAVHASLDKFLASVSTVLTSKYR

Human myoglobin

GLSDGEWQLVLNVWGKVEADIPGHGQEVLIIRLFKGHPETLEKFDKFKHLKS
EDEMKAEDLKKHGATVLTALGGILKKKGHHEAEIKPLAQSHATKHKIPVK
YLEFISECIIQVLQSKHPGDFGADAQGAMNKALELFRKDMASNYKELGFQG

Méthodes d'alignement de séquences



Il y a plusieurs aminoacides identiques au bout de la séquence



VLSPADKTNVKAAMGKVGAHAGEYCAEALERMFLSFPTTKT
GLSEGEWQLVLNWMGKVEADIPGHQEVLIIRLFKGHPELLE

YFPHFDL SHGSAQVKKGHGKKVADALTNAAHVDDMPNALS
KFDKFKHLKSEDEMKASEDLKKHGATVLTALGGILKKKGHH

LSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLPAEFTPAVHA
EAEIKPLAQSHATKHKIPVKYLEFISECI IQVLQSKHPGDF

SLDKFLASVSTVLT SKYR
GADAQGAMNKALELFRKDMASNYKELGFQG

22 matches



VLSPADKTNVKAAMGKVGAHAGEYGAELERMFLSFPTTKT
 GLSEGEWQLVLNWWGKVEADIPGHQCEVLIRLFKGHPETLE
 YFPHFDSLHGSAQVKGHGKKVADALTNAVAHVDDMPNALS
 A KFDKFKHLKSEDEMKASEDLKKHGATVLTALGGILKKKGHH
 LSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLPAEFTPAVHA
 EAEIKPLAQSHATKHKIPVKYLEFISECIQVLQSKHPGDF
 SLDKFLASVSTVLTSKYR
 GADAQGAMNKALELFRKDMASNYKELGFQG

22 matches

VLSPADKTNVKAAMGKVGAHAGEYGAELERMFLS
 GLSEGEWQLVLNWWGKVEADIPGHQCEVLIRLFKGHPETLE
 FPTTKTYFPHFDSLHGSAQVKGHGKKVADALTNAVAHVDDM
 KFDKFKHLKSEDEMKASEDLKKHGATVLTALGGILKKKGHH
 PNALSALSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLPAEF
 EAEIKPLAQSHATKHKIPVKYLEFISECIQVLQSKHPGDF
 TPAVHASLDKFLASVSTVLTSKYR
 GADAQGAMNKALELFRKDMASNYKELGFQG

23 matches



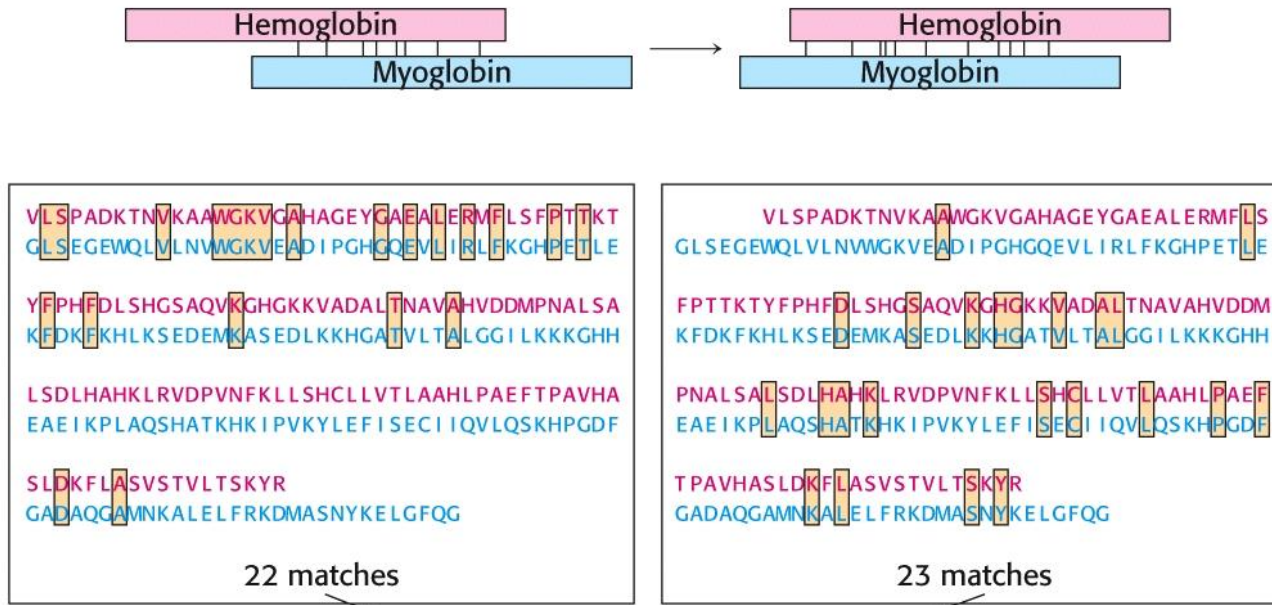
VLSPADKTNVKAAMGKVGAGHAGEYGAELERMFLSFPTTKT
 GLSEGEWQLVLNWWGKVEADIPGHQCEVLIRLFKGHPETLE
 YFPHFDSLHGSAQVKGHGKKVADALTNAVAHVDDMPNALS
 A KFDKFKHLKSEDEMKASEDLKKHGATVLTALGGILKKKGHH
 LSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLPAEFTPAVHA
 EAEIKPLAQSHATKHKIPVKYLEFISECIQVLQSKHPGDF
 SLDKFLASVSTVLTSKYR
 GADAQGAMNKALELFRKDMASNYKELGFQG

22 matches

VLSPADKTNVKAAMGKVGAGHAGEYGAELERMFLS
 GLSEGEWQLVLNWWGKVEADIPGHQCEVLIRLFKGHPETLE
 FPTTKTYFPHFDSLHGSAQVKGHGKKVADALTNAVAHVDDM
 A KFDKFKHLKSEDEMKASEDLKKHGATVLTALGGILKKKGHH
 PNALSALSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLPAEF
 EAEIKPLAQSHATKHKIPVKYLEFISECIQVLQSKHPGDF
 TPAVHASLDKFLASVSTVLTSKYR
 GADAQGAMNKALELFRKDMASNYKELGFQG

23 matches

*Comment pouvons-nous décider de l'endroit où aligner
les deux séquences?*

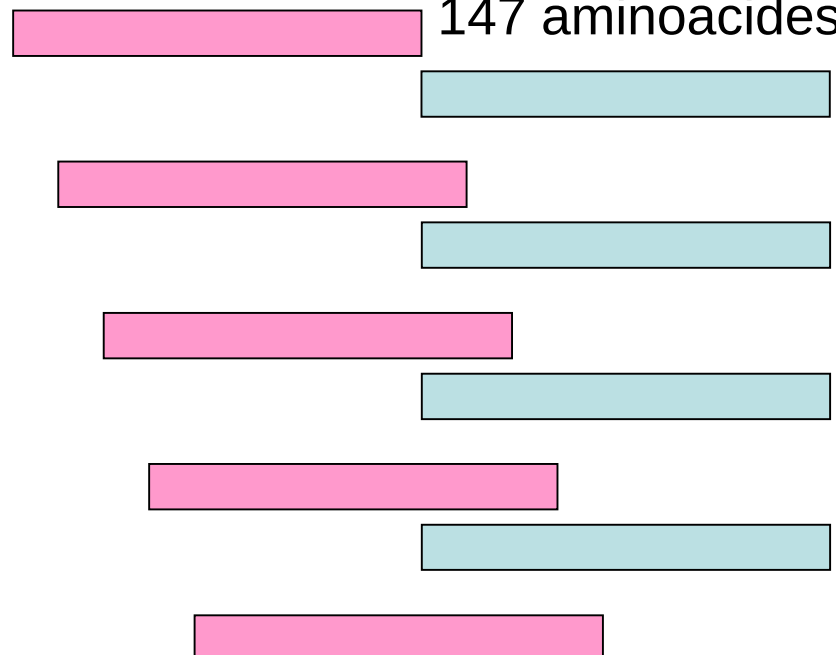


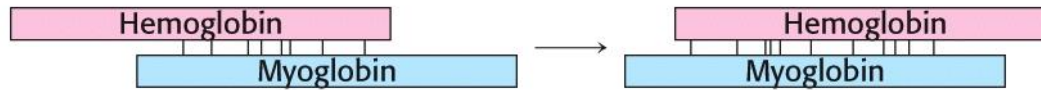
141 aminoacides

147 aminoacides

Glisser une séquence
par rapport à l'autre et
compter les aminoacides
identiques

→ 288 possibilités





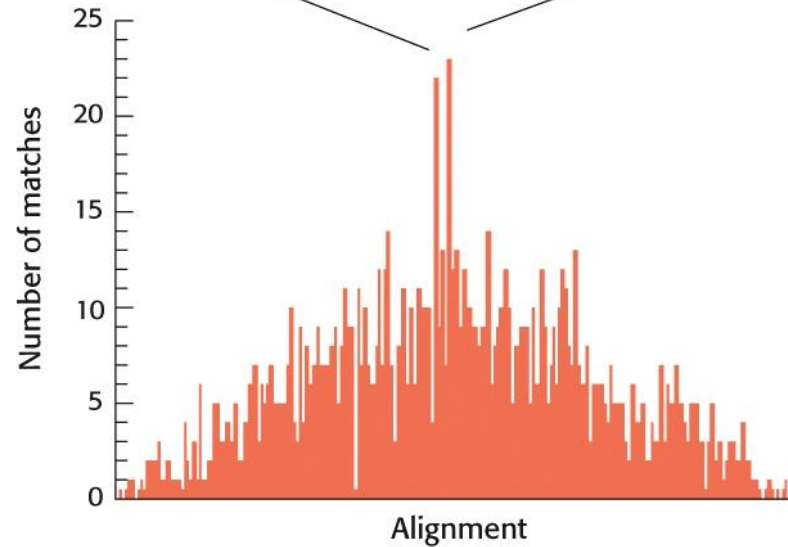
V L S P A D K T N V K A A W G K V G A H A G E Y G A E A L E R M F L S F P T T K T
 G L S E G E W Q L V L N W G K V E A D I P G H G Q E V L I R L F K G H P E T L E
 Y F P H F D L S H G S A Q V K G H G K K V A D A L T N A V A H V D D M P N A L S A
 K F D K F K H L K S E D E M K A S E D L K K H G A T V L T A L G G I L K K K G H H
 L S D L H A H K L R V D P V N F K L L S H C L L V T L A A H L P A E F T P A V H A
 E A E I K P L A Q S H A T K H K I P V K Y L E F I S E C I I Q V L Q S K H P G D F
 S L D K F L A S V S T V L T S K Y R
 G A D A Q G A M N K A L E L F R K D M A S N Y K E L G F Q G

22 matches

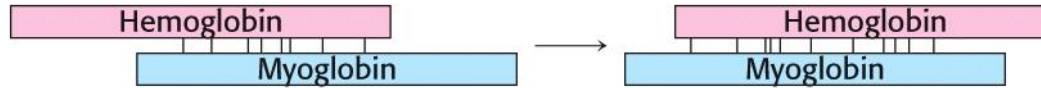
V L S P A D K T N V K A A W G K V G A H A G E Y G A E A L E R M F L S
 G L S E G E W Q L V L N W G K V E A D I P G H G Q E V L I R L F K G H P E T L E
 F P T T K T Y F P H F D L S H G S A Q V K G H G K K V A D A L T N A V A H V D D M
 K F D K F K H L K S E D E M K A S E D L K K H G A T V L T A L G G I L K K K G H H
 P N A L S A L S D L H A H K L R V D P V N F K L L S H C L L V T L A A H L P A E F
 E A E I K P L A Q S H A T K H K I P V K Y L E F I S E C I I Q V L Q S K H P G D F
 T P A V H A S L D K F L A S V S T V L T S K Y R
 G A D A Q G A M N K A L E L F R K D M A S N Y K E L G F Q G

23 matches

Nombre
d'indentités



288 possibilités



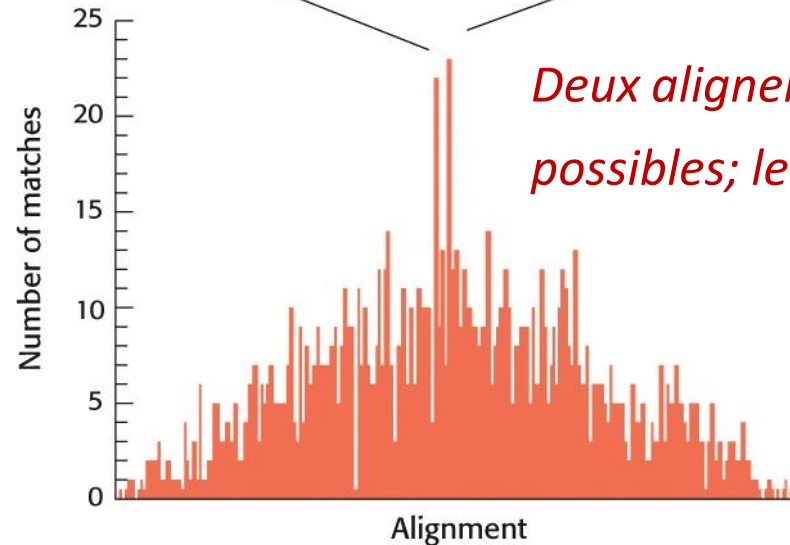
VLSPADKTNVKAAWGKVGHAHAGEYGAELERMFLSFPPTTKT
 GLSEGEWQLVLNWGKVEADIPGHGQEVLIIRLFKGHPETLE
 YFPHFDSLHGSAQVKGHGKKVADALTNAVAHVDDMPNLSA
 KFDKFKHLKSEDEMKASEDLKKHGATVLTALGGILKKKGHH
 LSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLPAEFTPAVHA
 EAEIKPLAQSHATKHKIPVKYLEFISECIQVLQSKHPGDF
 SLDKFLASVSTVLTSKYR
 GADAQGAMNKALELFRKDMASNYKELGFQG

22 matches

VLSPADKTNVKAAWGKVGHAHAGEYGAELERMFLS
 GLSEGEWQLVLNWGKVEADIPGHGQEVLIIRLFKGHPETLE
 FPTTKTYFPHFDLSHGSAQVKGHGKKVADALTNAVAHVDDM
 KFDKFKHLKSEDEMKASEDLKKHGATVLTALGGILKKKGHH
 PNLSALSDDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLPAEF
 EAEIKPLAQSHATKHKIPVKYLEFISECIQVLQSKHPGDF
 TPAVHASLDKFLASVSTVLTSKYR
 GADAQGAMNKALELFRKDMASNYKELGFQG

23 matches

Nombre
d'indentités



*Deux alignements de séquences
possibles; lequel est le bon?*

288 possibilités

L'introduction des « gaps » améliore souvent les alignements

Hemoglobin α V L S P A D K T N V K A A W G K V G A H A G E Y C A E A L E R M F L S F P T T K T Y F P H F ----- D
Myoglobin G L S E G E W Q L V L N W G K V E A D I P G H G Q E V L I R L F K G H P E T L E K F D K F K H L K S E D

LSHGSAQVKGHGKKVADALTNAVAHVDDMPNALSALSDLHAHKL R VDPVNKK L
EMKASEDLKKHGATVL TALGGI LKKKGHHEAE I KPLAQSHATKHK I PVKYLE F

LSHCL L V T L A A H L P A E F T P A V H A S L D K F L A S V S T V L T S K Y R
I S E C I I Q V L Q S K H P G D F G A D A Q G A M N K A L E L F R K D M A S N Y K E L G F Q G

L'introductions d'un « gap » résulte en 38 identités par rapport à 23 sans « gap »

L'introduction des « gaps » améliore souvent les alignements



L'introductions d'un « gap » résulte en 38 identités par rapport à 23 sans « gap »

Comment peut-on trouver les gaps?

Scores

Scores:

Points pour chaque identité:

+ 10 points « sequence identity »

Pénalités:

- 25 points pour chaque « gap »

$$\rightarrow 38 \times 10 - 1 \times 25 = 355$$

Scores

Scores:

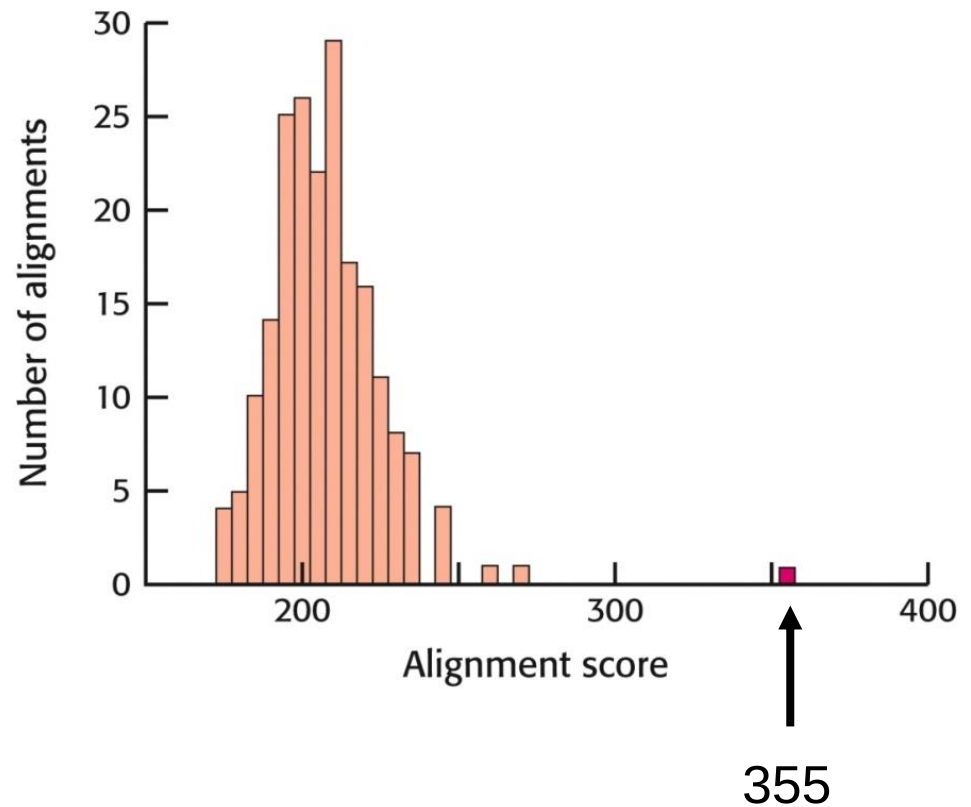
Points pour chaque identité:

+ 10 points « sequence identity »

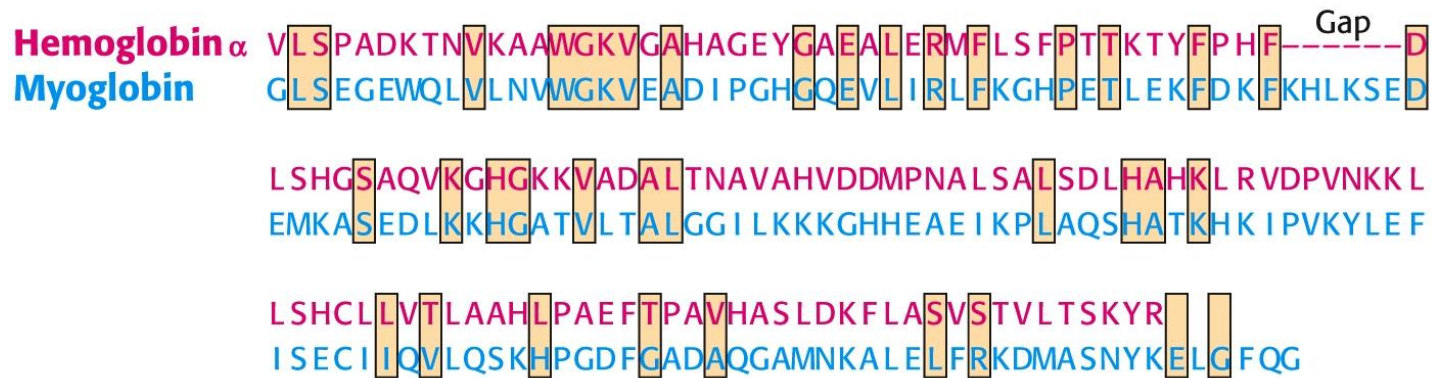
Pénalités:

- 25 points pour chaque « gap »

$$\rightarrow 38 \times 10 - 1 \times 25 = 355$$



% d'acide aminé identiques



Pourcentage de séquence identique:

Exemple: l'hémoglobine et la myoglobine

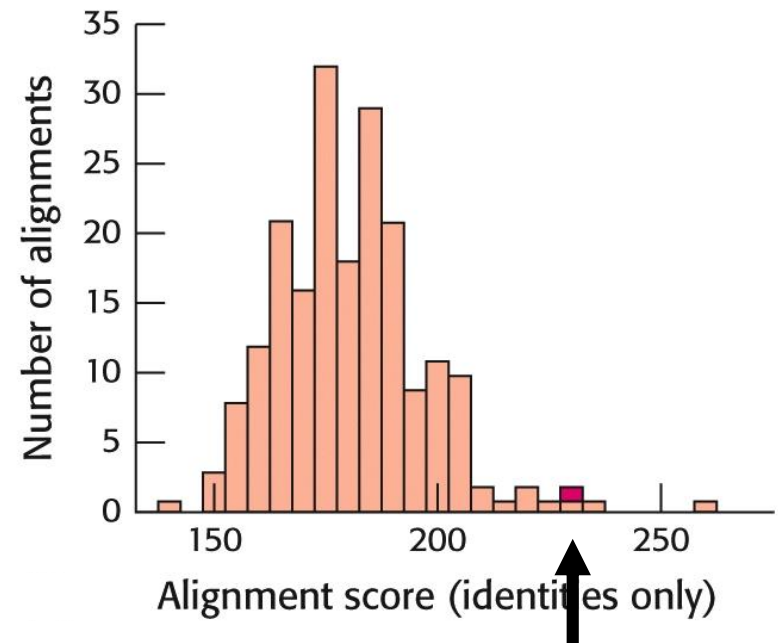
38 aminoacides identiques sur une longueur de 147 résidus → 25.9 %

Exemple 2: Comparaison entre la **myoglobine** et la **leghémoglobine**



Leghémoglobine =
hémoprotéine d'une plante

Alignement de séquences de
myoglobine et **leghémoglobine**:



↑
alignement correct

Comparaison entre la **myoglobine** et la **legghémoglobine**:

Similitudes des aminoacides

Myoglobin

Leghemoglobin

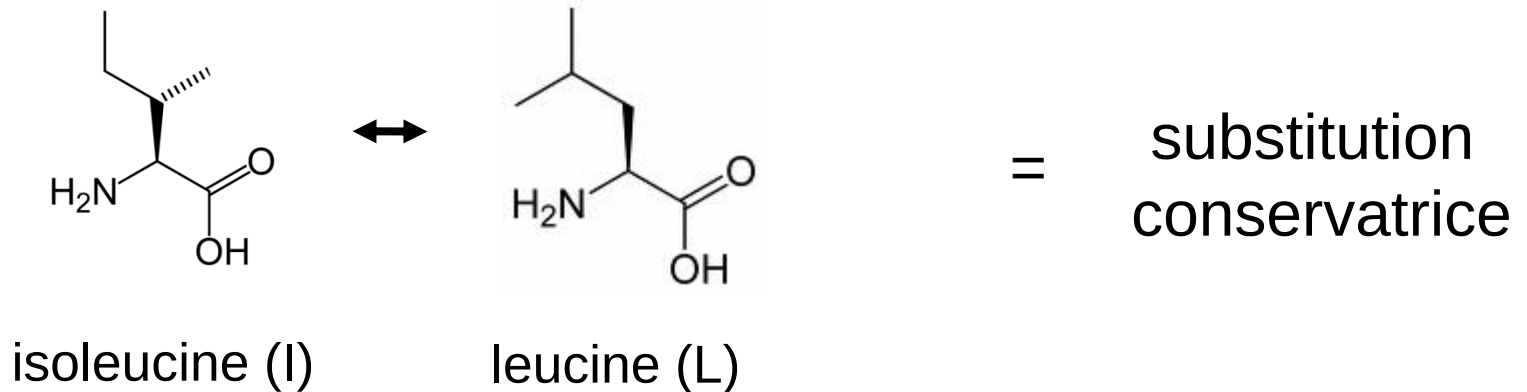
GL	SE	GE	WQ	LVL	NW	GK	VE	AD	IP	GH	QE	VL	IR	LF	KG	HP	ET	LE	KF	DK	FK	HL	KS	ED	EM																			
GAL	TES	QA	AL	VKS	SW	WF	NAN	IP	KH	TH	RF	FI	LV	LE	IA	PA	AK	---	D	LF	SF	LK	GT	SE	EV																			
KASE	-DL	KK	HG	AT	VL	TAL	GGI	---	L	KK	KGH	--	HE	AE	I	K	PL	AQ	SH	AT	KH	KI	PV	KYLE																				
PQNN	PE	LQ	AH	AG	KV	FK	LV	EAA	I	Q	LE	VT	GV	VV	T	D	AT	L	KN	LG	SV	HVS	KG	-V	AD	AHFP																		
FI	SE	CI	I	Q	V	L	Q	S	K	H	P	G	D	F	G	A	D	A	Q	G	A	M	N	K	A	L	E	L	F	R	K	D	M	A	S	N	Y	K	-E	L	G	F	Q	G
VV	KE	A	I	L	K	T	I	K	E	V	---	V	G	A	K	W	S	E	E	L	N	S	A	W	T	I	A	T	D	E	L	A	I	V	I	K	K	E	M	D	D	A	A	



Est-ce que les deux aminoacides sont similaires?

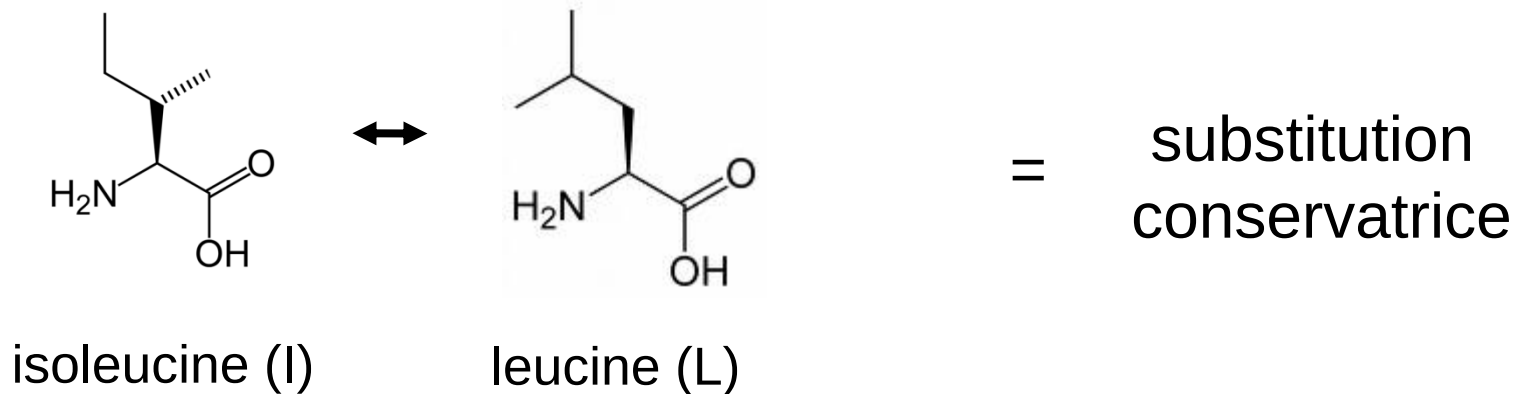
Comparaison entre la **myoglobine** et la **legghémoglobine**:

Similitudes des aminoacides



Comparaison entre la **myoglobine** et la **legghémoglobine**:

Similitudes des aminoacides



Quelles sont les substitutions conservatrices?

Substitutions conservatrices

	C	S	T	P	A	G	N	D	E	Q	H	R	K	M	I	L	V	F	Y	W	
C	9																				C
S	-1	4																			S
T	-1	1	5																		T
P	-3	-1	-1	7																	P
A	0	1	0	-1	4																A
G	-3	0	-2	-2	0	6															G
N	-3	1	0	-2	-2	0	6														N
D	-3	0	-1	-1	-2	-1	1	6													D
E	-4	0	-1	-1	-1	-2	0	2	5												E
Q	-3	0	-1	-1	-1	-2	0	0	2	5											Q
H	-3	-1	-2	-2	-2	-2	1	-1	0	0	8										H
R	-3	-1	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	1	0	5									R
K	-3	0	-1	-1	-1	-2	0	-1	1	1	-1	2	5								K
M	-1	-1	-1	-2	-1	-3	-2	-3	-2	0	-2	-1	-1	5							M
I	-1	-2	-1	-3	-1	-4	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	1	4						I
L	-1	-2	-1	-3	-1	-4	-3	-4	-3	-2	-3	-2	-2	2	2	4					L
V	-1	-2	0	-2	0	-3	-3	-3	-2	-2	-3	-3	-2	1	3	1	4				V
F	-2	-2	-2	-4	-2	-3	-3	-3	-3	-3	-1	-3	-3	0	0	0	-1	6			F
Y	-2	-2	-2	-3	-2	-3	-2	-3	-2	-1	2	-2	-2	-1	-1	-1	-1	3	7		Y
W	-2	-3	-2	-4	-3	-2	-4	-4	-3	-2	-2	-3	-3	-1	-3	-2	-3	1	2	11	W

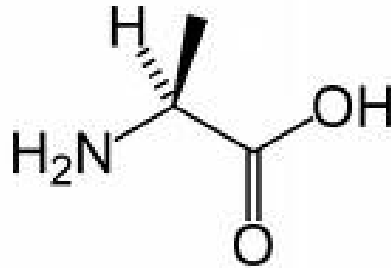
Valeur zéro ou positive: substitution conservatrice

Substitutions conservatrices

	C	S	T	F	A	G	N	D	E	Q	H	R	K	M	I	L	V	F	Y	W	
C	9																				C
S	-1	4																			S
T	-1	1	5																		T
F	-3	-1	-1	7																	P
A	0	1	0	-1	4																A
G	-3	0	-2	-2	0	6															G
N	-3	1	0	-2	-2	0	6														N
D	-3	0	-1	-1	-2	-1	1	6													D
E	-4	0	-1	-1	-1	-2	0	2	5												E
Q	-3	0	-1	-1	-1	-2	0	0	2	5											Q
H	-3	-1	-2	-2	-2	-2	1	-1	0	0	8										H
R	-3	-1	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	1	0	5									R
K	-3	0	-1	-1	-1	-2	0	-1	1	1	-1	2	5								K
M	-1	-1	-1	-2	-1	-3	-2	-3	-2	0	-2	-1	-1	5							M
I	-1	-2	-1	-3	-1	-4	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	1	4						I
L	-1	-2	-1	-3	-1	-4	-3	-4	-3	-2	-3	-2	-2	2	2	4					L
V	-1	-2	0	-2	0	-3	-3	-3	-2	-2	-3	-3	-2	1	3	1	4				V
F	-2	-2	-2	-4	-2	-3	-3	-3	-3	-3	-1	-3	-3	0	0	0	-1	6			F
Y	-2	-2	-2	-3	-2	-3	-2	-3	-2	-1	2	-2	-2	-1	-1	-1	-1	3	7		Y
W	-2	-3	-2	-4	-3	-2	-4	-4	-3	-2	-2	-3	-3	-1	-3	-2	-3	1	2	11	W

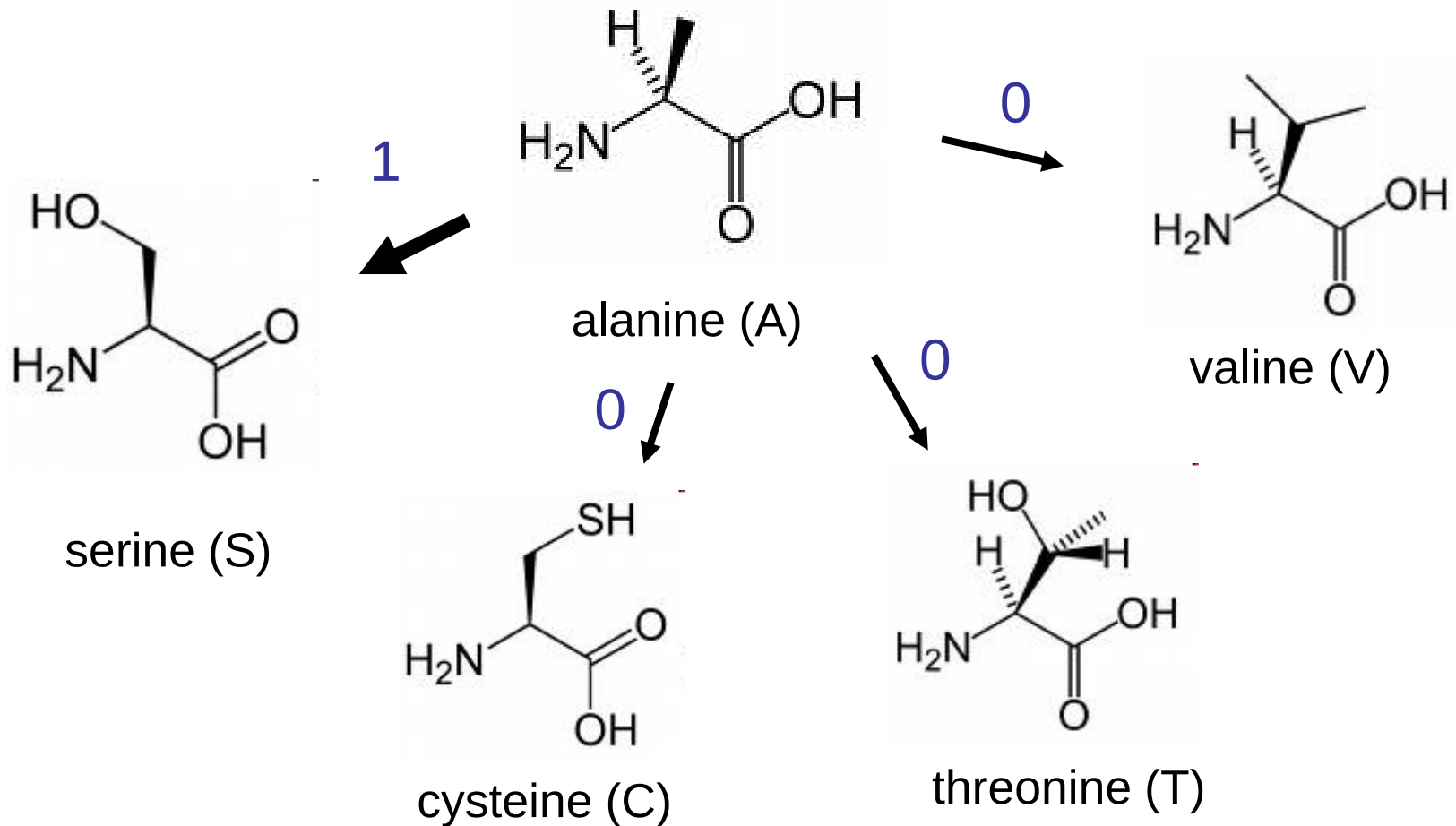
Valeur zéro ou positive: substitution conservatrice

Substitutions conservatrices de l'alanine



alanine (A)

Substitutions conservatrices de l'alanine



Comparaison entre la **myoglobine** et la **legghemoglobine**:

Substitutions conservatrices

Myoglobin

Legghemoglobin

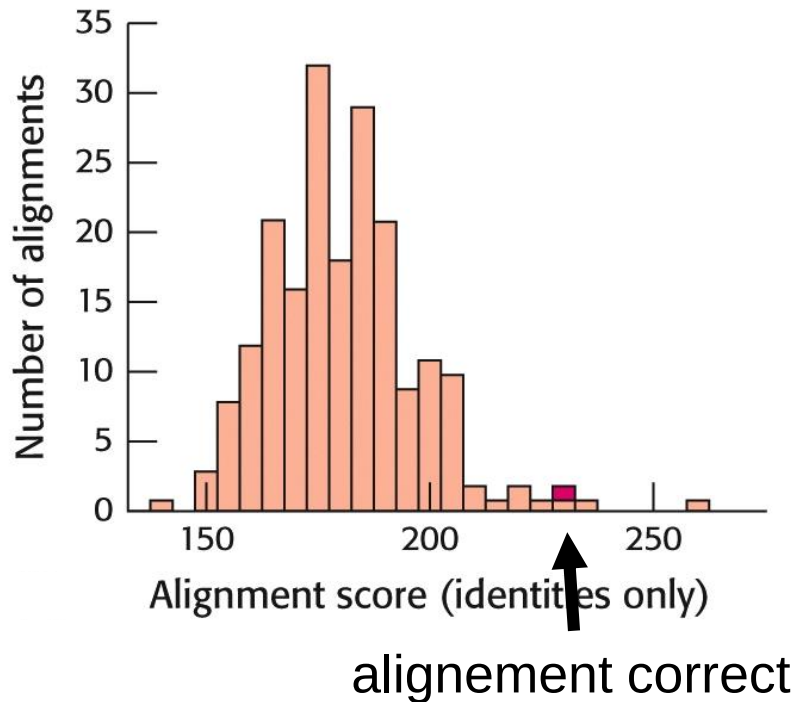
GL	SE	GE	WQ	L	V	L	N	W	G	K	V	E	A	D	I	P	G	H	G	Q	E	V	L	I	R	L	F	K	G	H	P	E	T	L	E	K	F	D	K	F	K	H	L	K	S	E	D	E	M					
G	A	L	T	E	S	Q	A	A	L	V	K	S	S	W	W	F	N	A	N	I	P	K	H	T	H	R	F	F	I	L	V	L	E	I	A	P	A	A	K	--	D	L	F	S	F	L	K	G	T	S	E	V		
K	A	S	E	--	D	L	K	K	H	G	A	T	V	L	T	A	L	G	G	I	--	L	K	K	K	G	H	--	H	E	A	E	I	K	P	L	A	Q	S	H	A	T	K	H	K	I	P	V	K	Y	L	E		
P	Q	N	N	P	E	L	Q	A	H	A	G	K	V	F	K	L	V	Y	E	A	A	I	Q	L	E	V	T	G	V	V	T	D	A	T	L	K	N	L	G	S	V	H	V	S	K	G	--	V	A	D	A	H	F	P
F	I	S	E	C	I	I	Q	V	L	Q	S	K	H	P	G	D	F	G	A	D	A	Q	G	A	M	N	K	A	L	E	L	F	R	K	D	M	A	S	N	Y	K	--	E	L	G	F	Q	G						
V	V	K	E	A	I	L	K	T	I	K	E	V	--	--	V	G	A	K	W	S	E	E	L	N	S	A	W	T	I	A	T	D	E	L	A	I	V	I	K	K	E	M	D	D	A	A								

substitutions conservatrices en **jaune**

Comparaison entre la **myoglobine** et la **leghemoglobine**:

Scores:

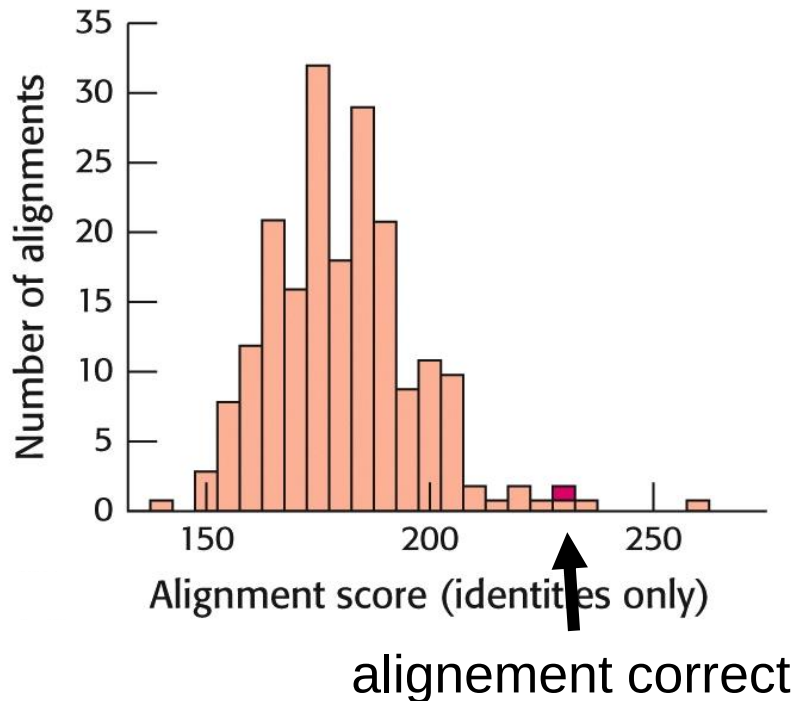
- Points pour chaque identité
- Pénalités (gaps)



Comparaison entre la **myoglobine** et la **leghemoglobine**:

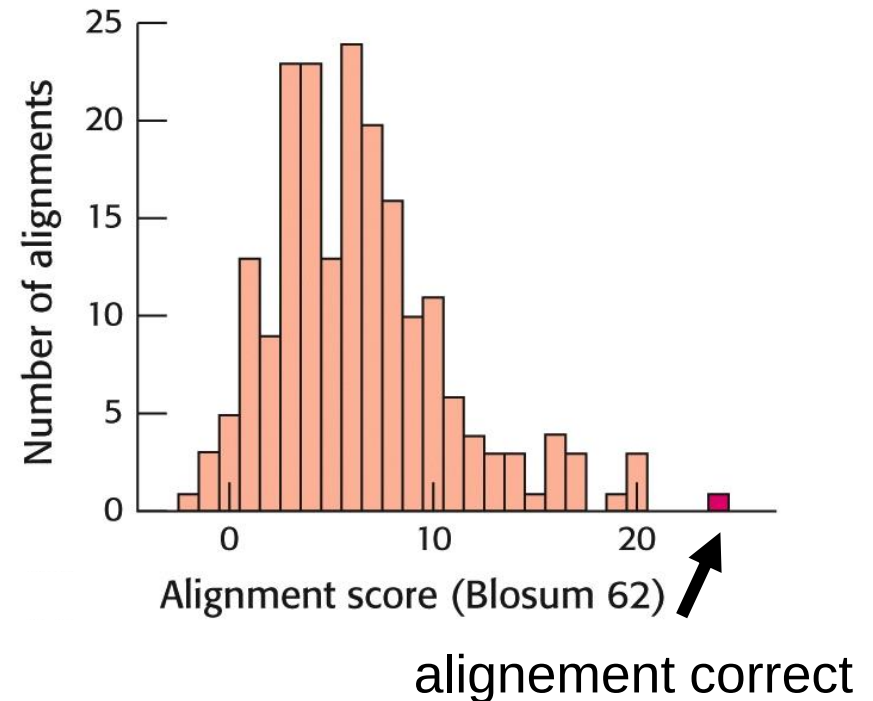
Scores:

- Points pour chaque identité
- Pénalités (gaps)

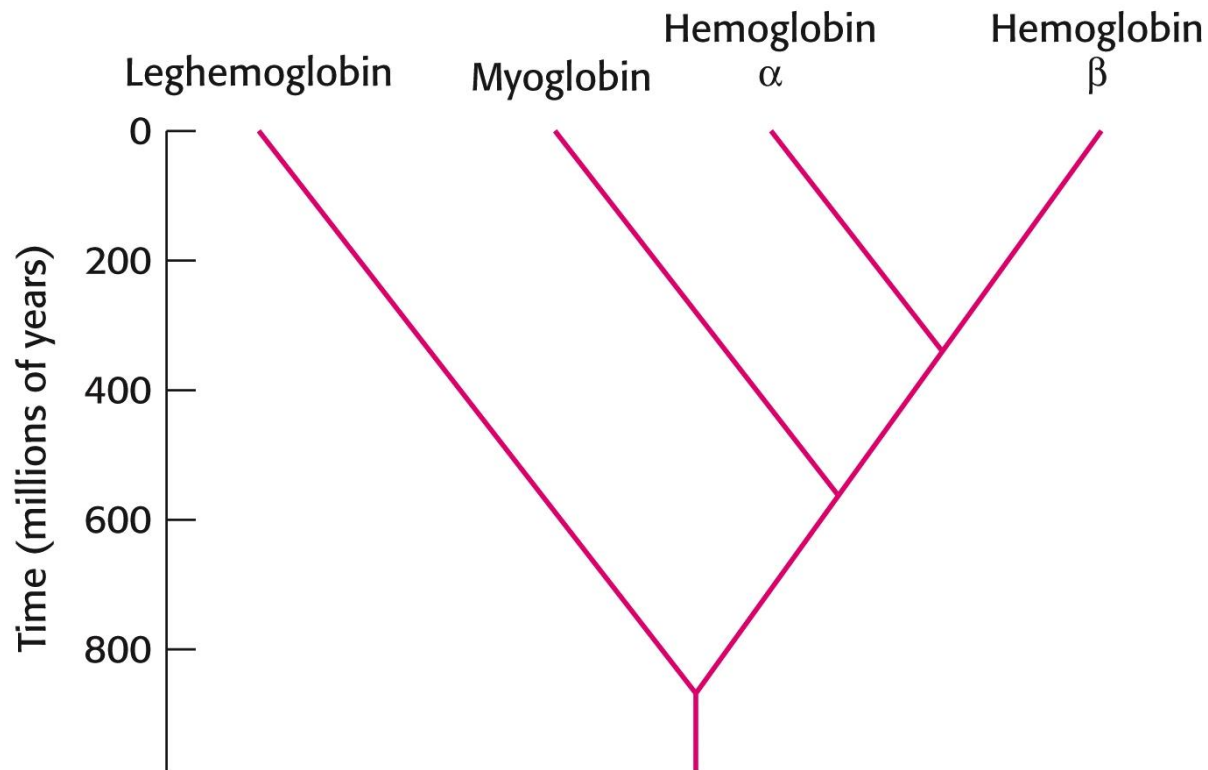


Scores:

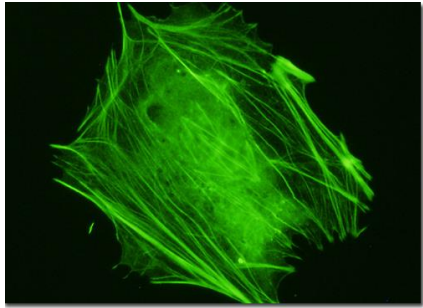
- Points pour chaque identité
- Pénalités (gaps)
- Points pour chaque similitude



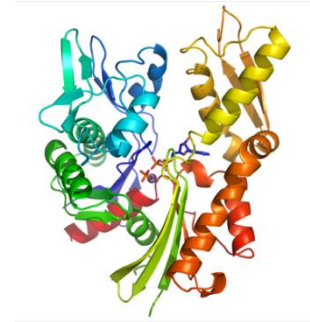
Constructions d'arbres évolutifs basés sur les séquences des protéines



Exemple 3: Comparaison entre actin et Hsp-70



protéine du
cytosquelette



Heat shock protein 70
(chaperone =
aide à plier les protéines)

Actin

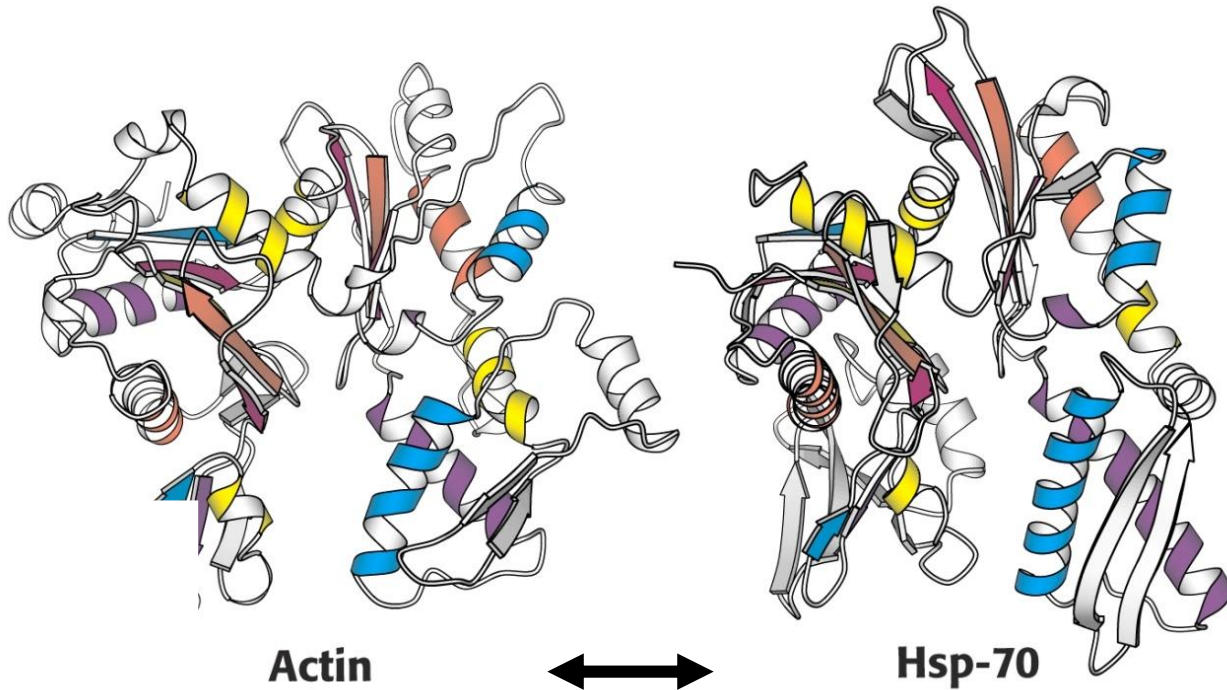


Hsp-70

15.6% d'identité
entre les séquences

Est-ce que ces deux protéines sont des homologues?

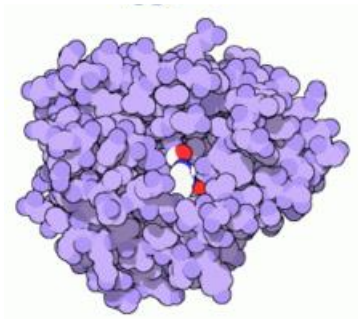
Comparaison entre actin et Hsp-70



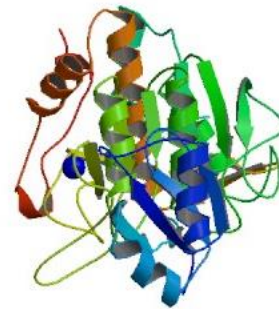
15.6% d'identité
entre les séquences

Exemple 4: Comparaison entre la chymotrypsine et la subtilisine

- La chymotrypsine et la subtilisine sont des protéases

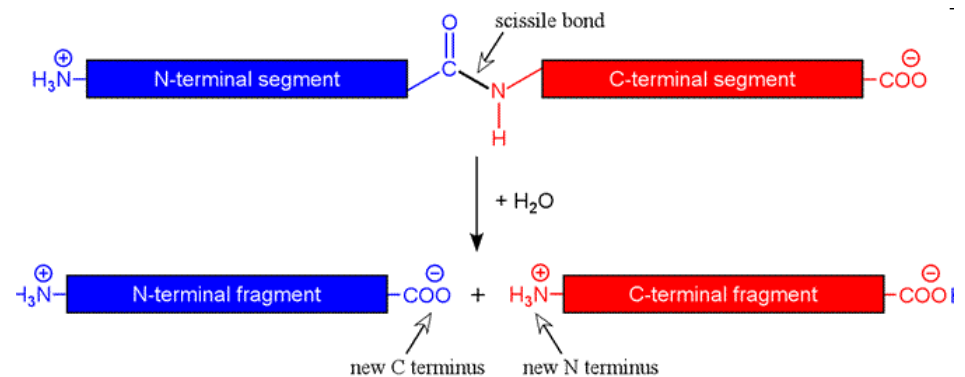


chymotrypsin



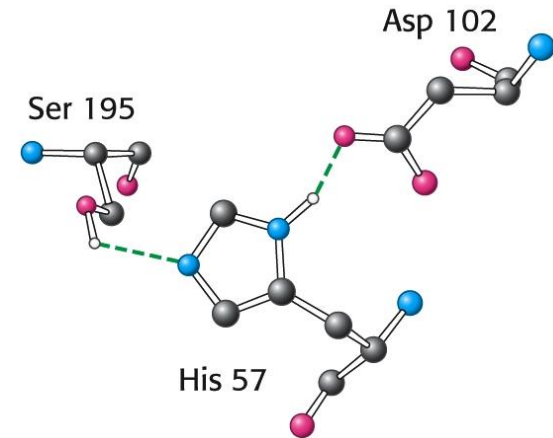
subtilisin

- Les deux protéases peuvent catalyser l'hydrolyse des liaisons polypeptidiques

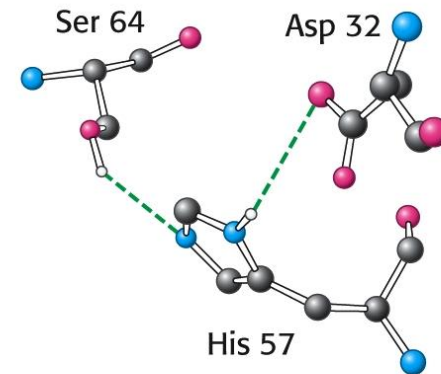


Comparaison entre la chymotrypsine et la subtilisine

- Les deux protéases ont les mêmes aminoacides dans leur site actif: Ser, His, Asp



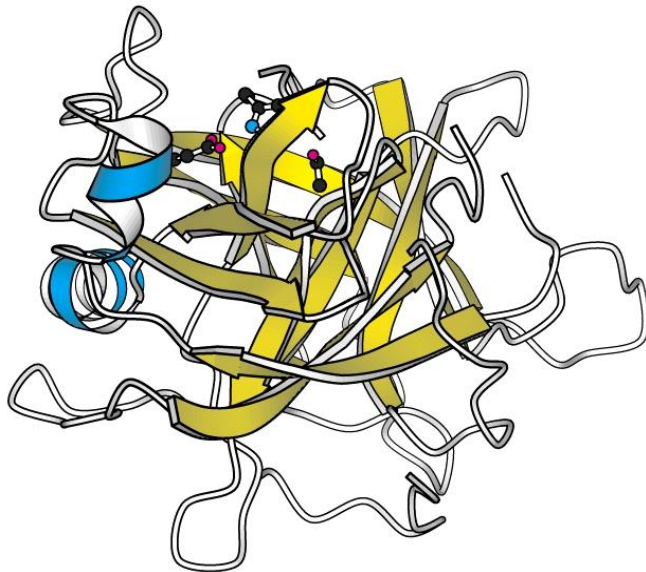
Chymotrypsin



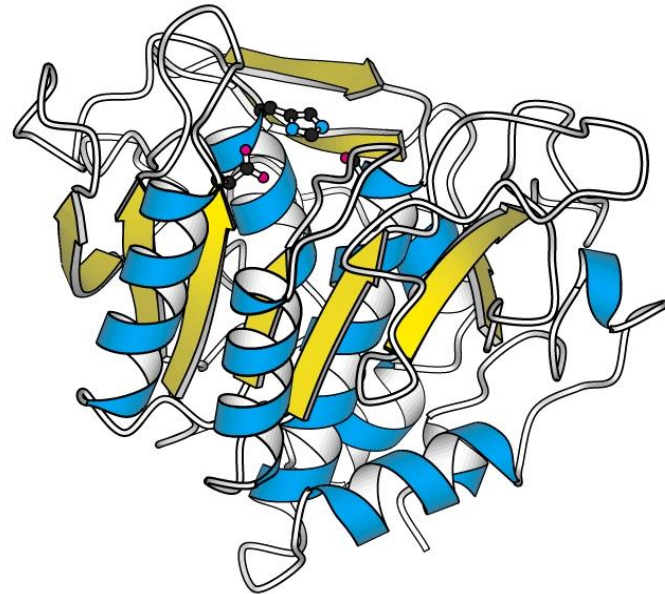
Subtilisin

*Est-ce que les deux protéases
sont des homologues?*

Comparaison entre la chymotrypsine et la subtilisine



Chymotrypsin

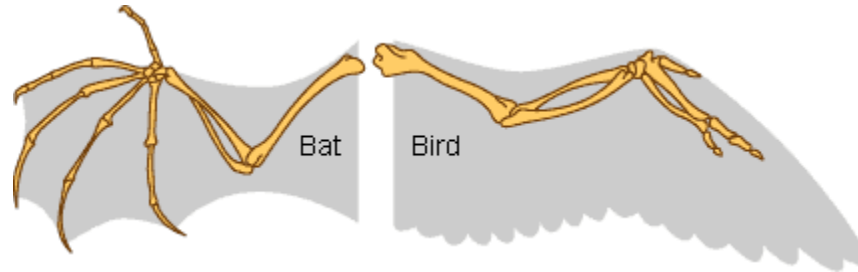


Subtilisin

→ **évolution convergente:** solutions communes pour des problèmes biochimiques

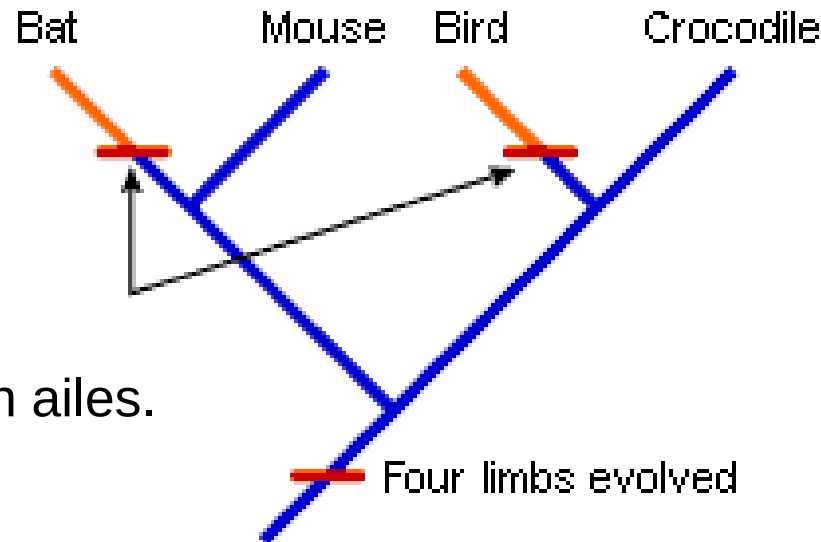
Evolution convergente

une chauve-souris



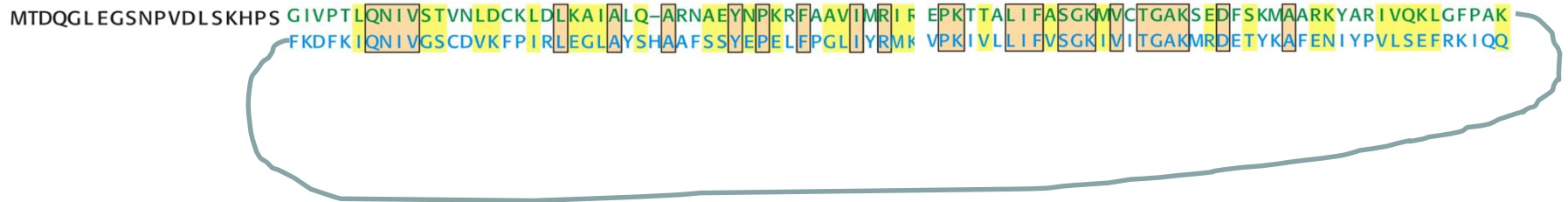
un oiseau

Les pattes de
devant se sont
transformées en ailes.

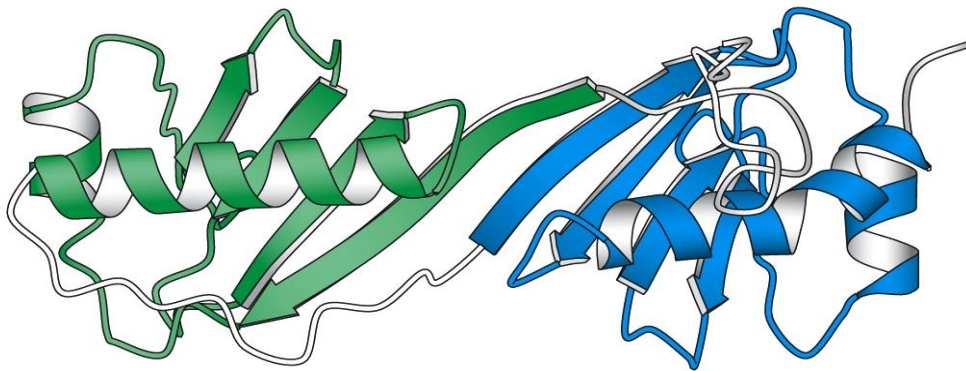
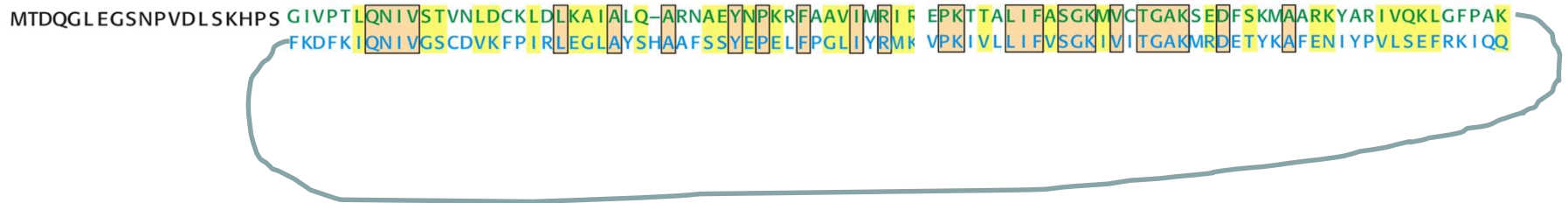


Quelques espèces
ont développé
des qualités
(p.ex. **une aile**)
indépendantes

Alignement de séquences de motifs répétitifs dans une seule protéine



Alignement de séquences de motifs répétitifs dans une seule protéine



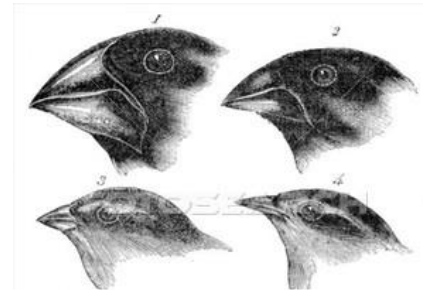
TATA-box-binding
protein

*Comment deux régions aussi similaires ont-elles pu se
développer dans l'évolution?*

Leçon 7

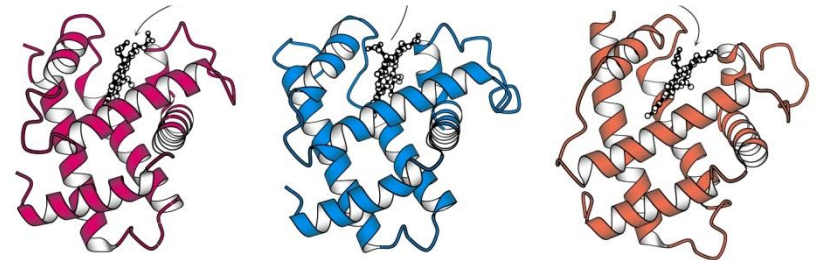
- Evolution

- Charles Darwin
- Evidence d'évolution
- Mécanisme d'évolution



- Evolution moléculaire

- Evolution des protéines
- Arbres phylogénétiques
- Comparer DNA et protéines



➡ • Evolution moléculaire dans une éprouvette

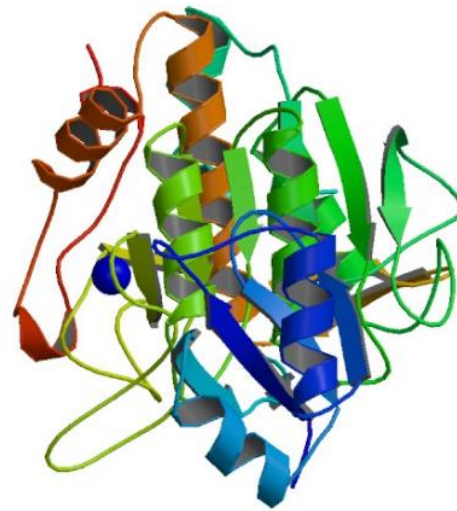
L'évolution moléculaire dans une éprouvette

- Méthode pour générer des protéines ou du DNA avec des qualités désirables

L'évolution moléculaire dans une éprouvette

- Méthode pour générer des protéines ou du DNA avec des qualités désirables
- Exemple:

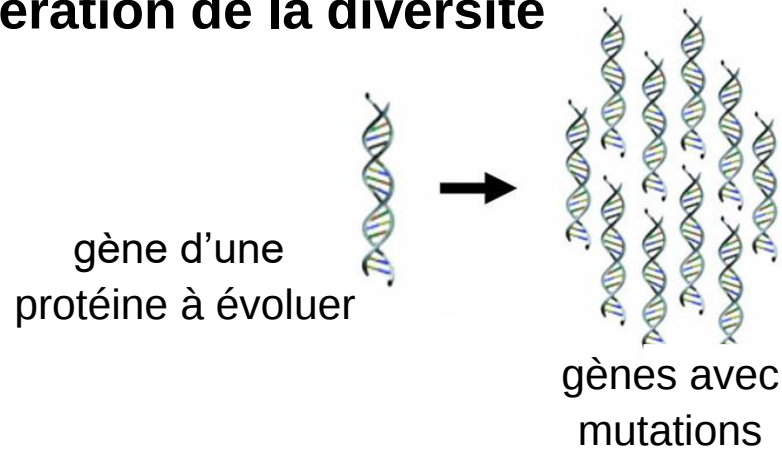
enzymes



utilisés dans
la lessive

L'évolution moléculaire: trois étapes

1. Génération de la diversité



Variation

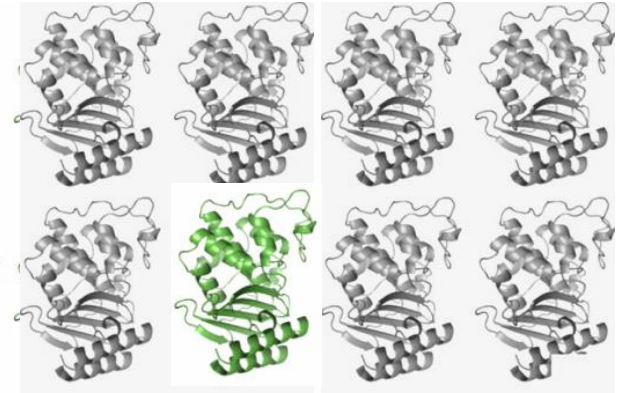
L'évolution moléculaire: trois étapes

1. Génération de la diversité

gène d'une
protéine à évoluer



gènes avec
mutations

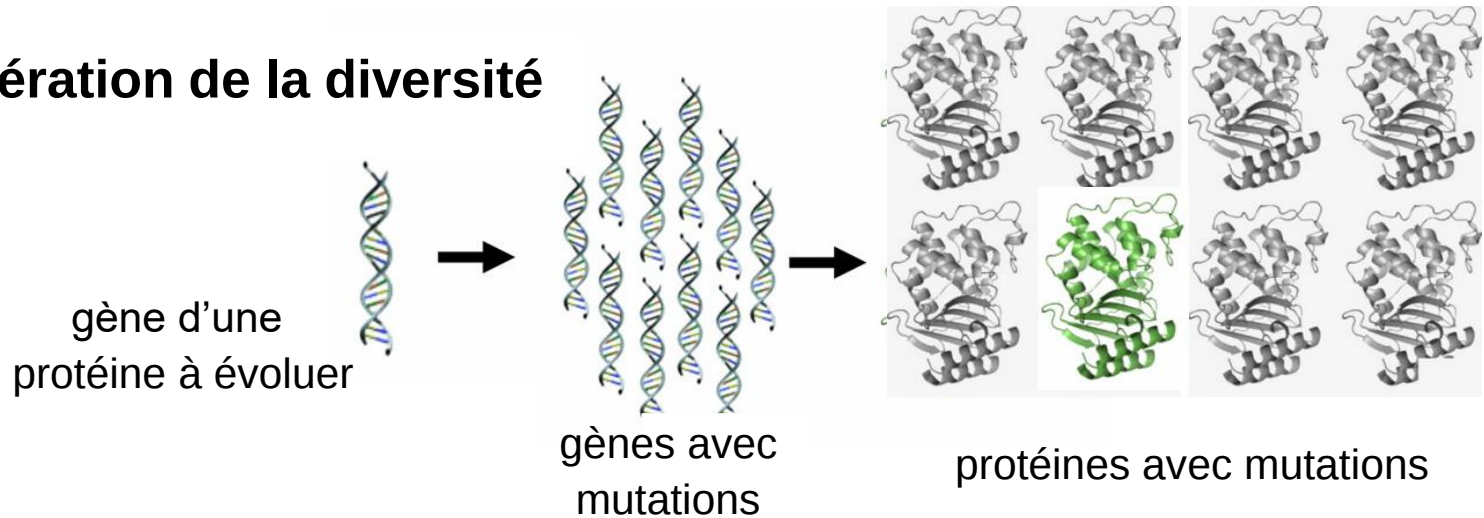


protéines avec mutations

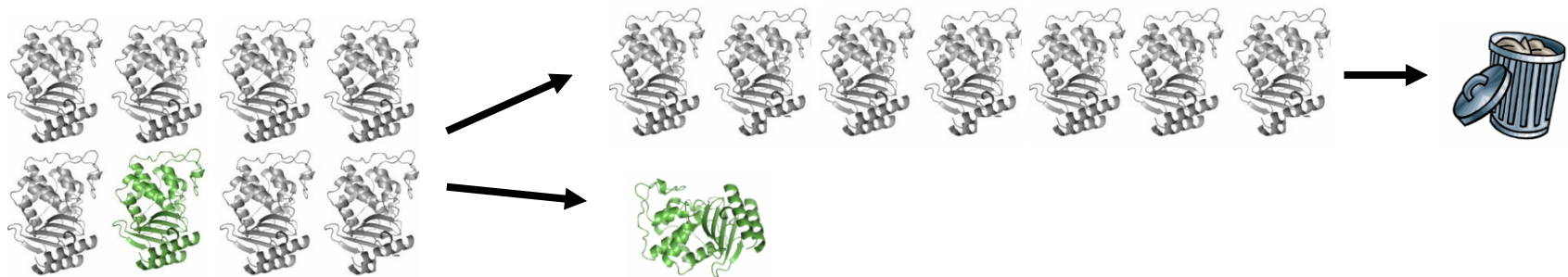
Variation

L'évolution moléculaire: trois étapes

1. Génération de la diversité



2. Sélection de certains membres avec des qualités désirables



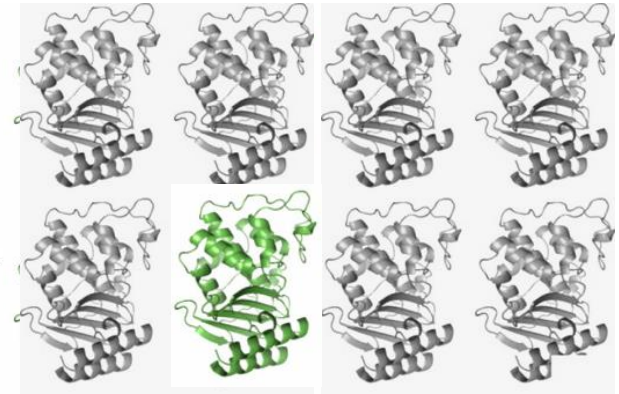
L'évolution moléculaire: trois étapes

1. Génération de la diversité

Variation

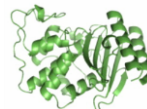
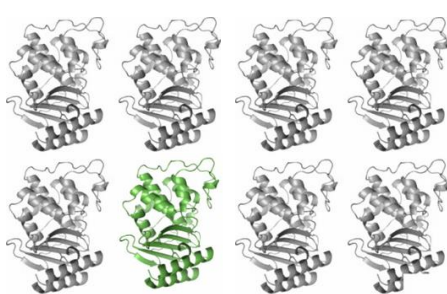


gènes avec mutations



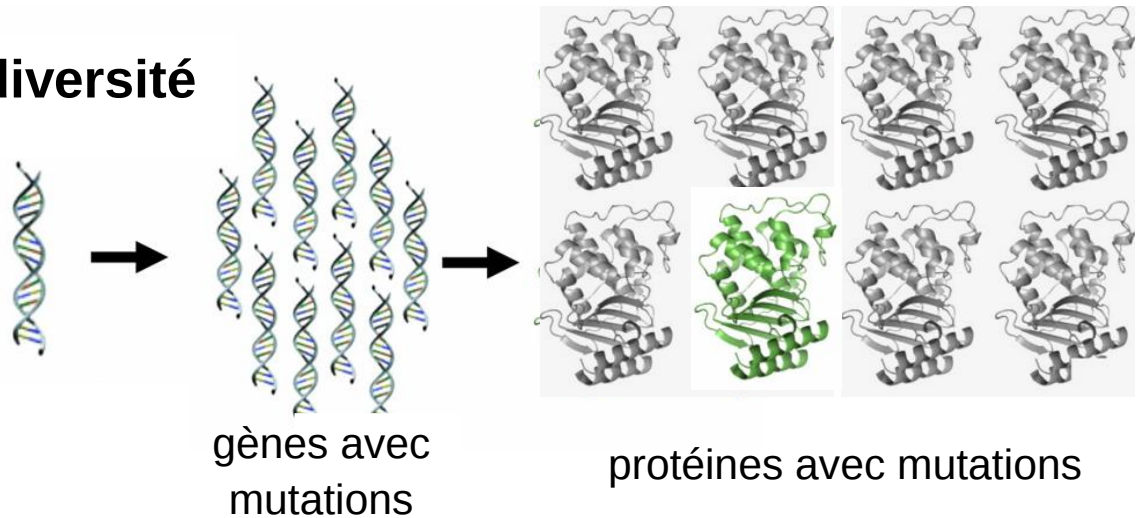
protéines avec mutations

2. Sélection de certains membres avec des qualités désirables



L'évolution moléculaire: trois étapes

1. Génération de la diversité

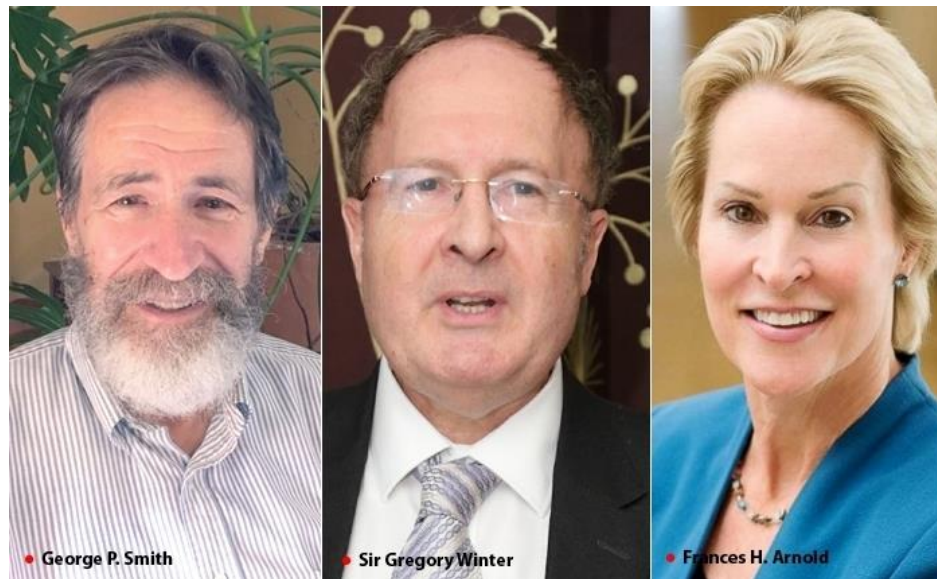


2. Sélection de certains membres avec des qualités désirables



Prix Nobel

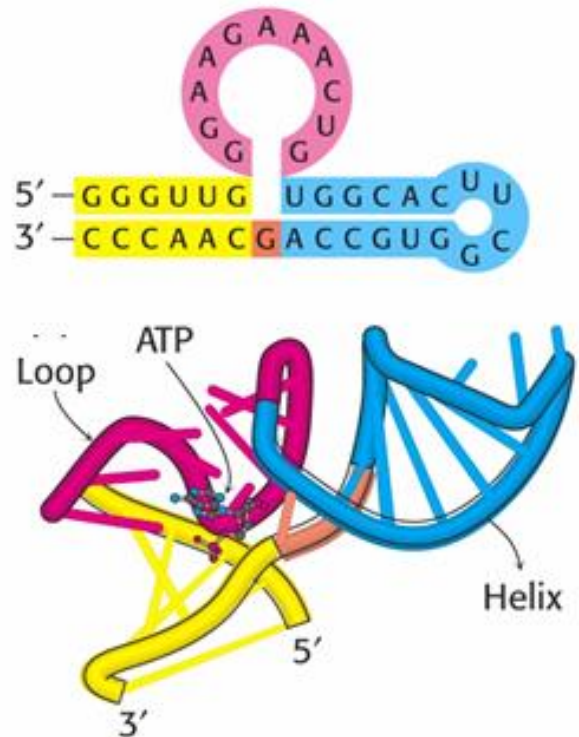
Le Nobel de chimie en 2018 pour des travaux sur l'évolution en éprouvette



Frances H. Arnold, George P. Smith et Gregory P. Winter sont récompensés pour leurs travaux permettant d'accélérer la sélection de molécules et de médicaments inédits.

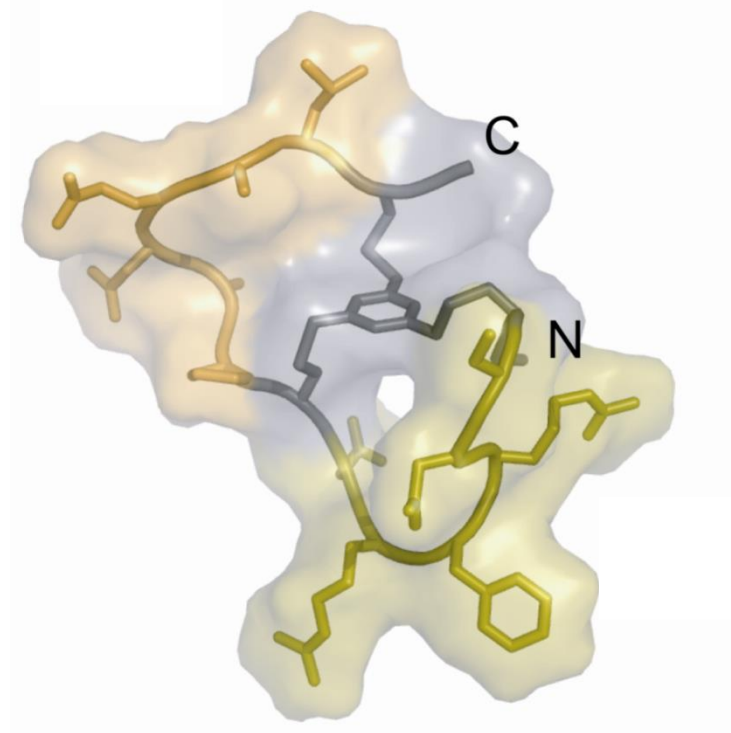
L'évolution moléculaire: deux exemples

Exemple 1



RNA pouvant fixer de l'ATP
(exemple tiré du livre Stryer)

Exemple 2

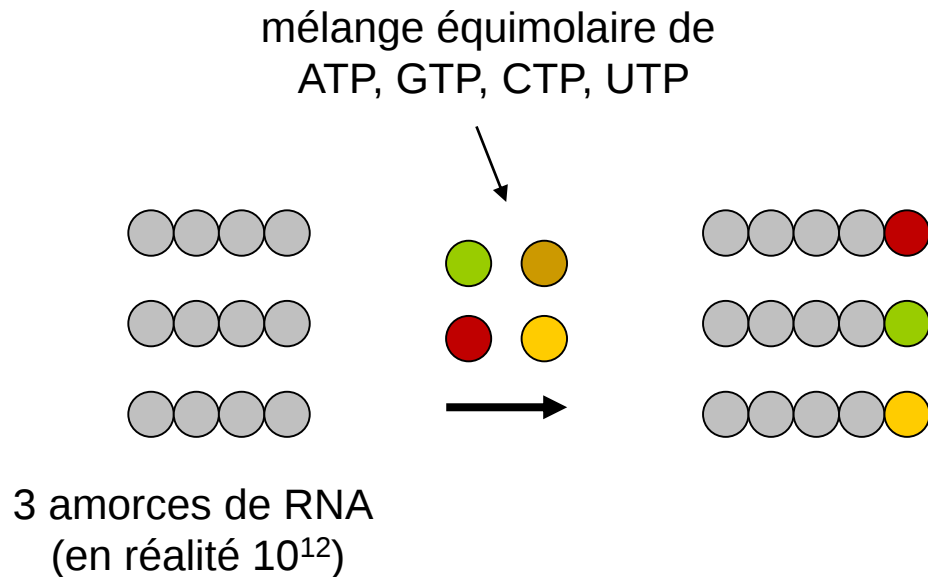


Peptide cyclique pouvant
bloquer une protéase
(exemple tiré du labo)

L'évolution d'un RNA pouvant fixer de l'ATP

1. Génération de la diversité

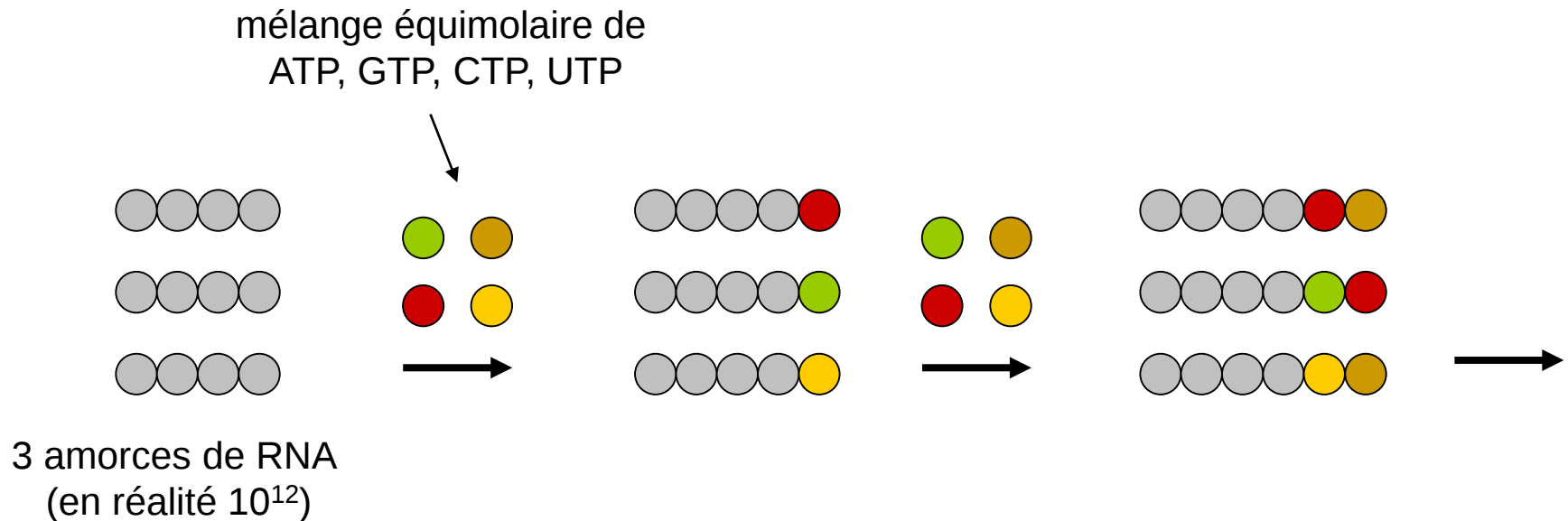
Des polymères de RNA sont synthétisés par **chimie combinatoire**:



L'évolution d'un RNA pouvant fixer de l'ATP

1. Génération de la diversité

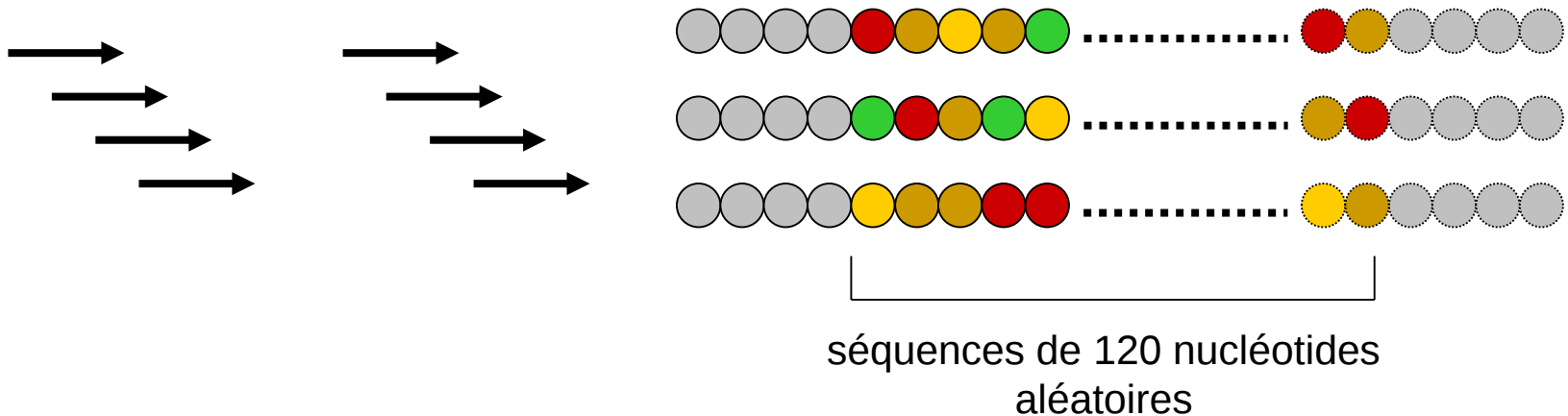
Des polymères de RNA sont synthétisés par **chimie combinatoire**:



L'évolution d'un RNA pouvant fixer de l'ATP

1. Génération de la diversité

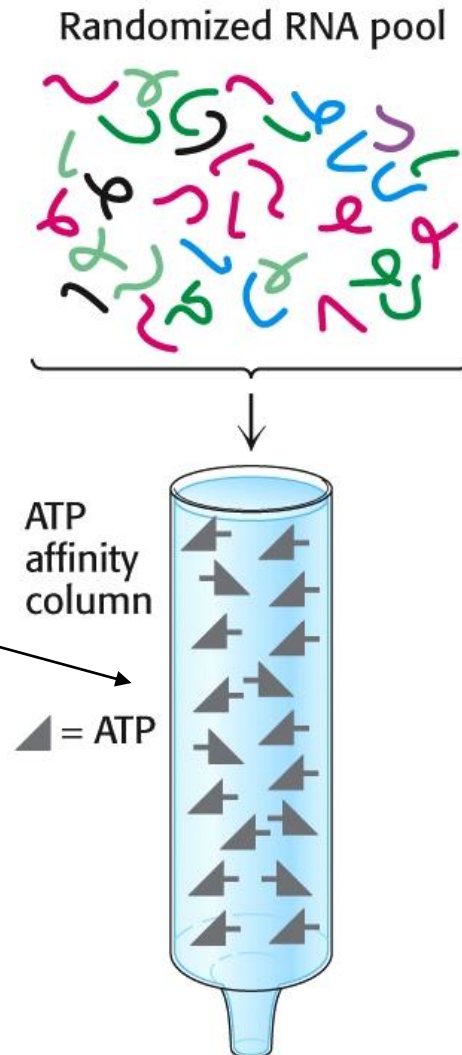
Des polymères de RNA sont synthétisés par **chimie combinatoire**:



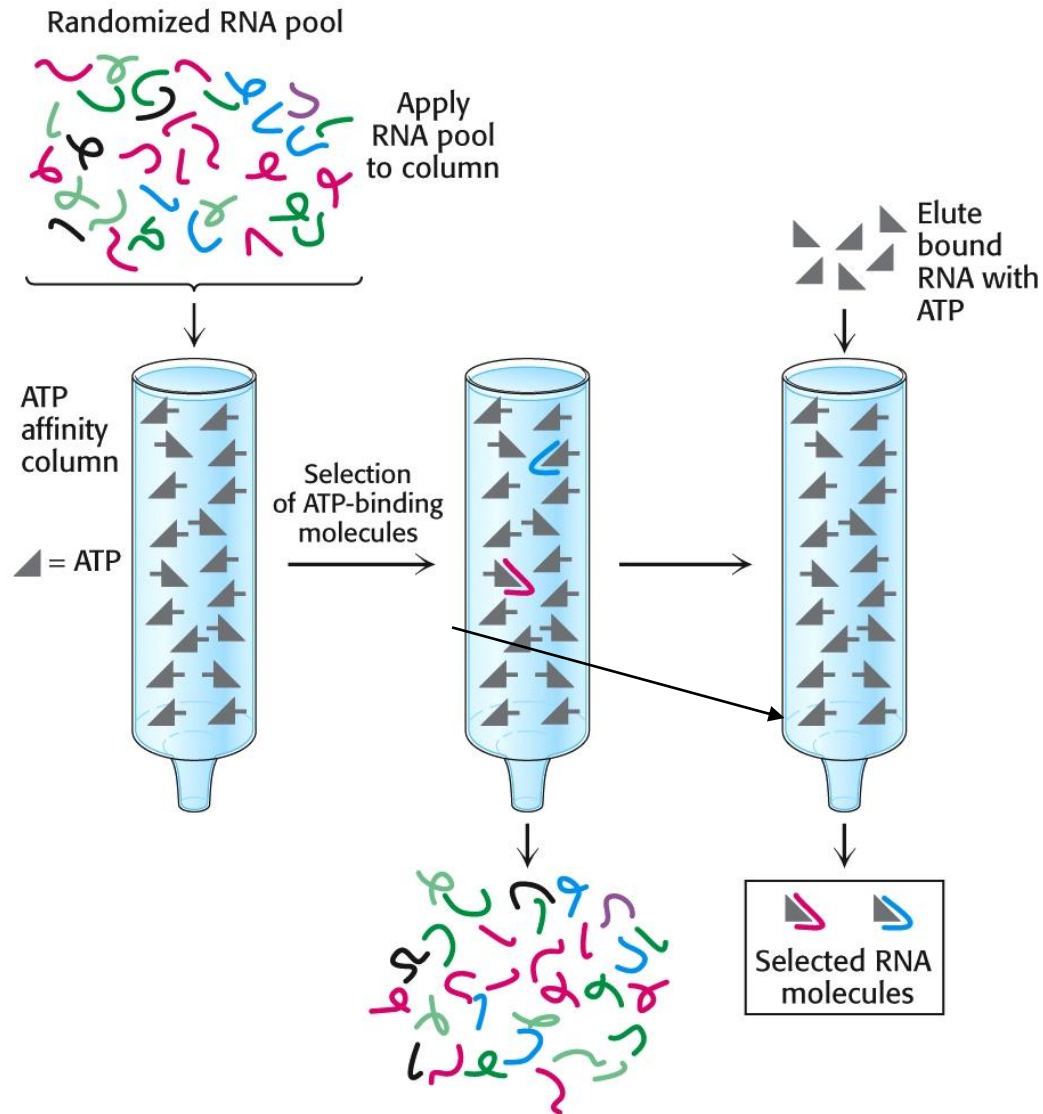
L'évolution d'un RNA pouvant fixer de l'ATP

2. Sélection de certains membres avec des qualités désirables

Chromatographie par affinité
(de l'ATP est immobilisé)

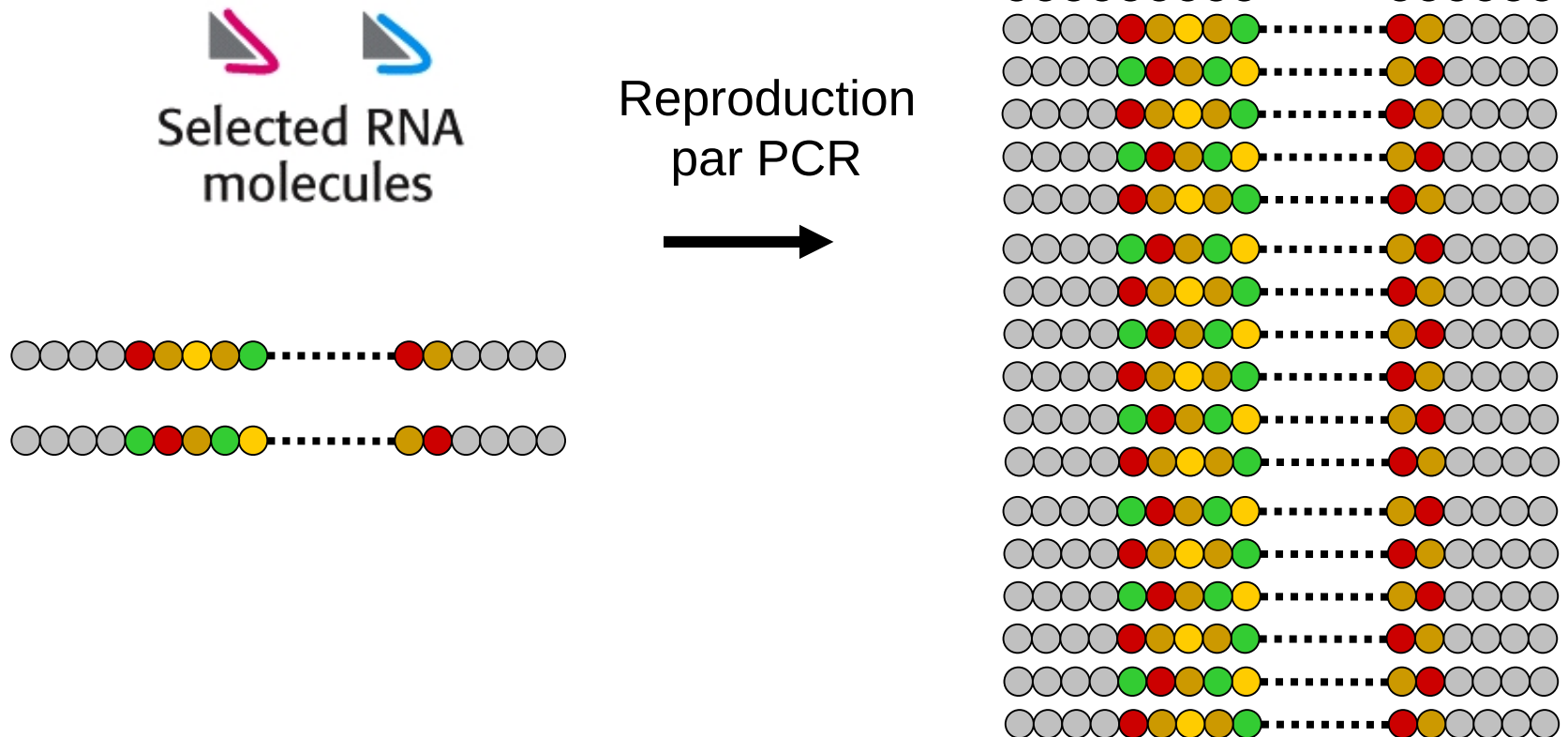


L'évolution d'un RNA pouvant fixer de l'ATP

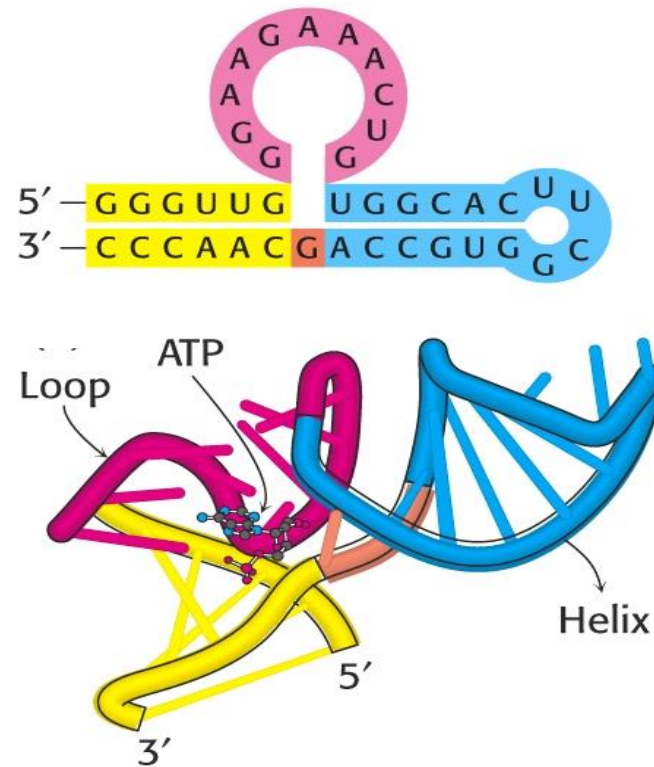


L'évolution d'un RNA pouvant fixer de l'ATP

3. Reproduction afin d'enrichir la population avec les bonnes qualités

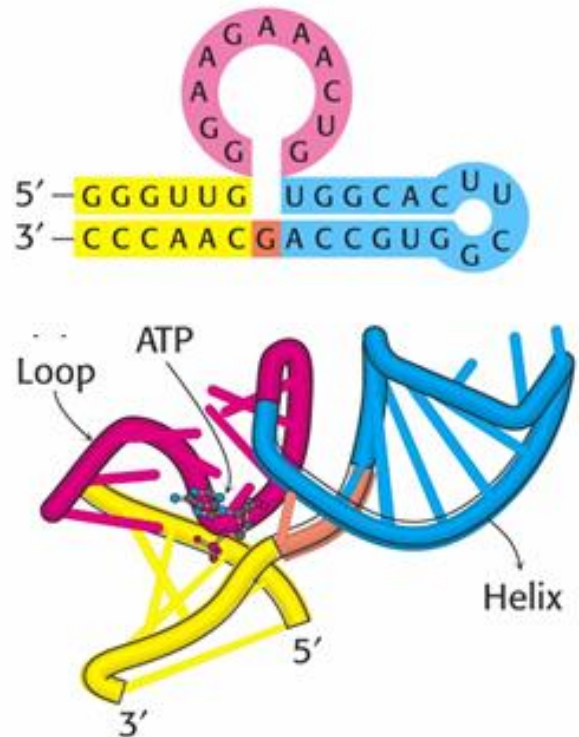


Une structure secondaire conservée a été détectée dans les clones sélectionnés



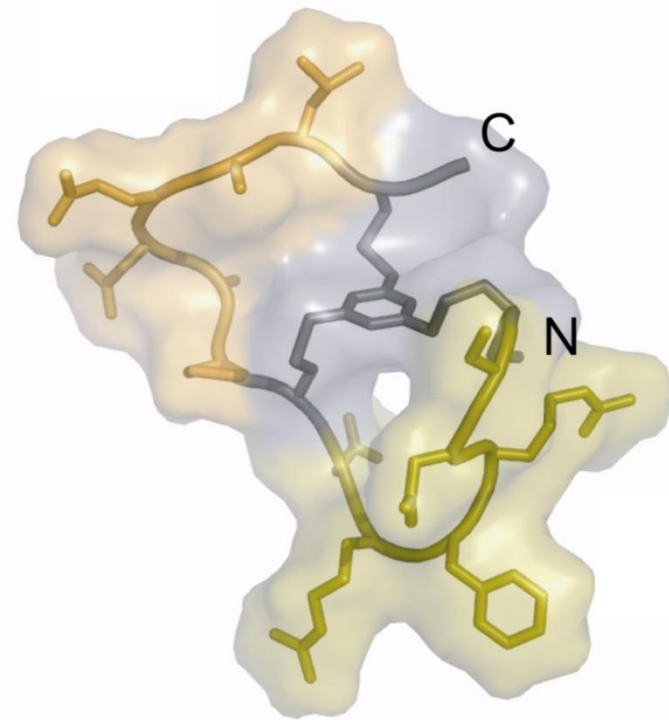
L'évolution moléculaire: deux exemples

Exemple 1



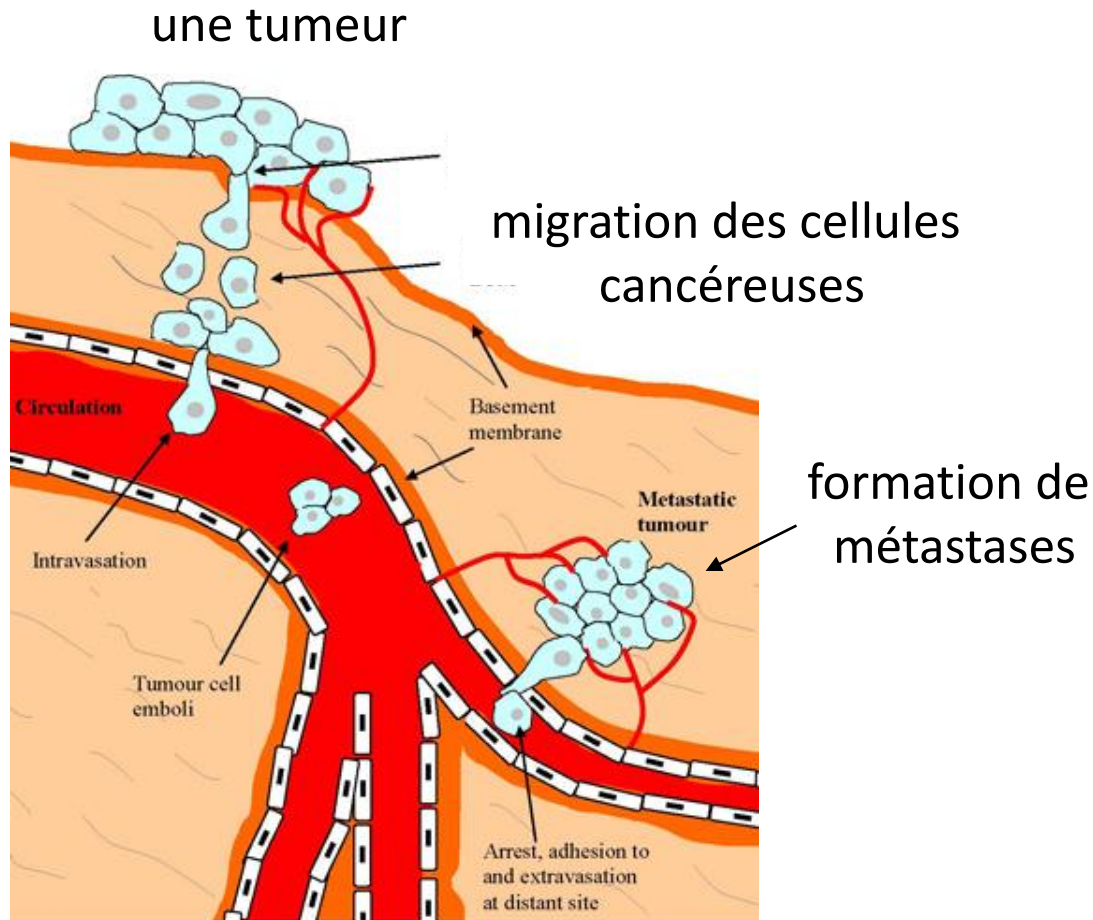
RNA pouvant fixer de l'ATP
(exemple tiré du livre Stryer)

Exemple 2

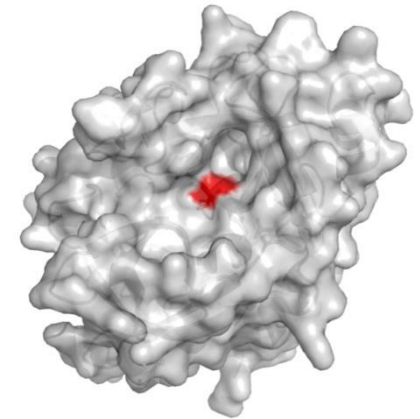
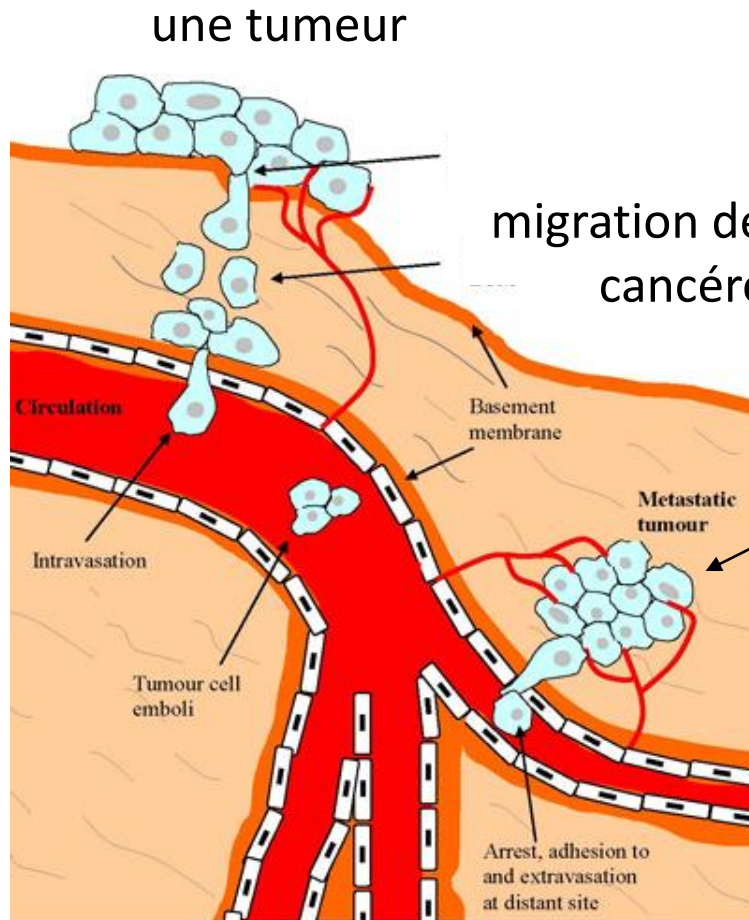


Peptide cyclique pouvant
bloquer une protéase
(exemple tiré du labo)

Développement de molécules thérapeutiques par évolution moléculaire



Développement de molécules thérapeutiques par évolution moléculaire



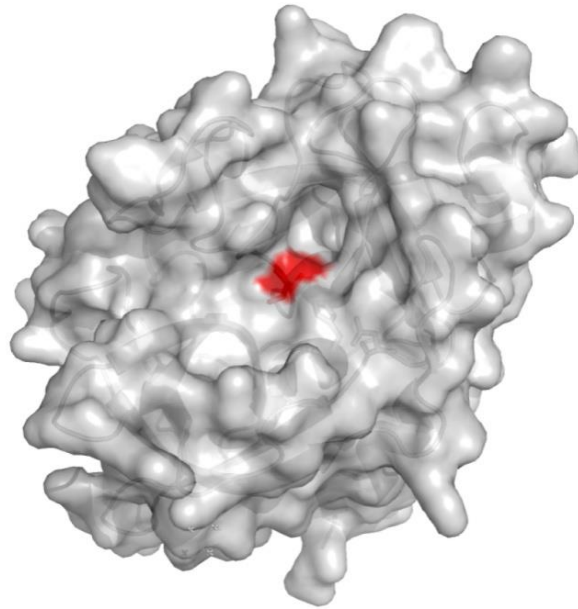
Urokinase
(= protéase)

formation de
métastases

L'urokinase peut dégrader la structure autour des cellules et faciliter ainsi la migration des cellules cancéreuses.

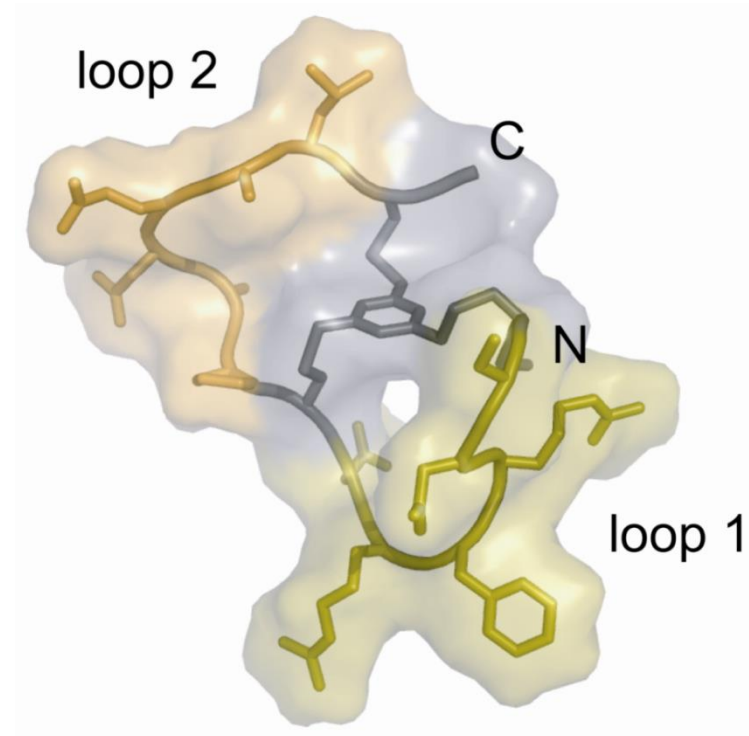
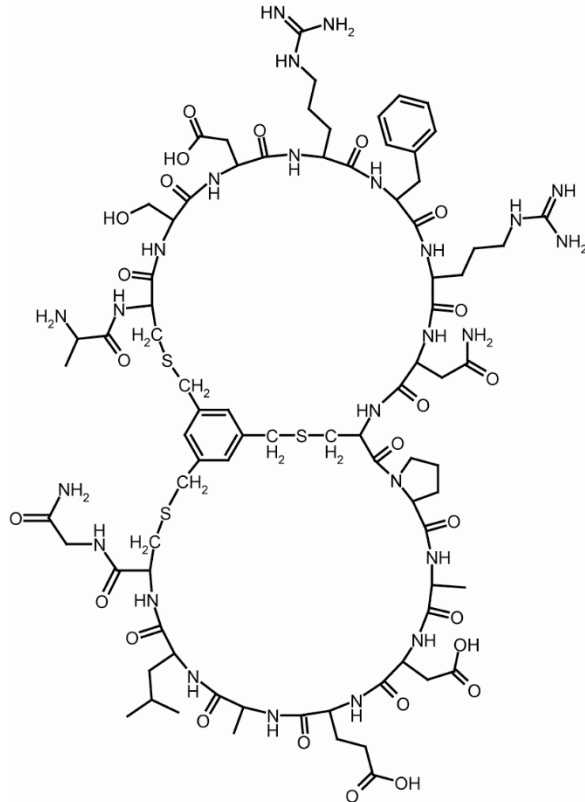
Développement de molécules thérapeutiques par évolution moléculaire

Urokinase
(= protéase)

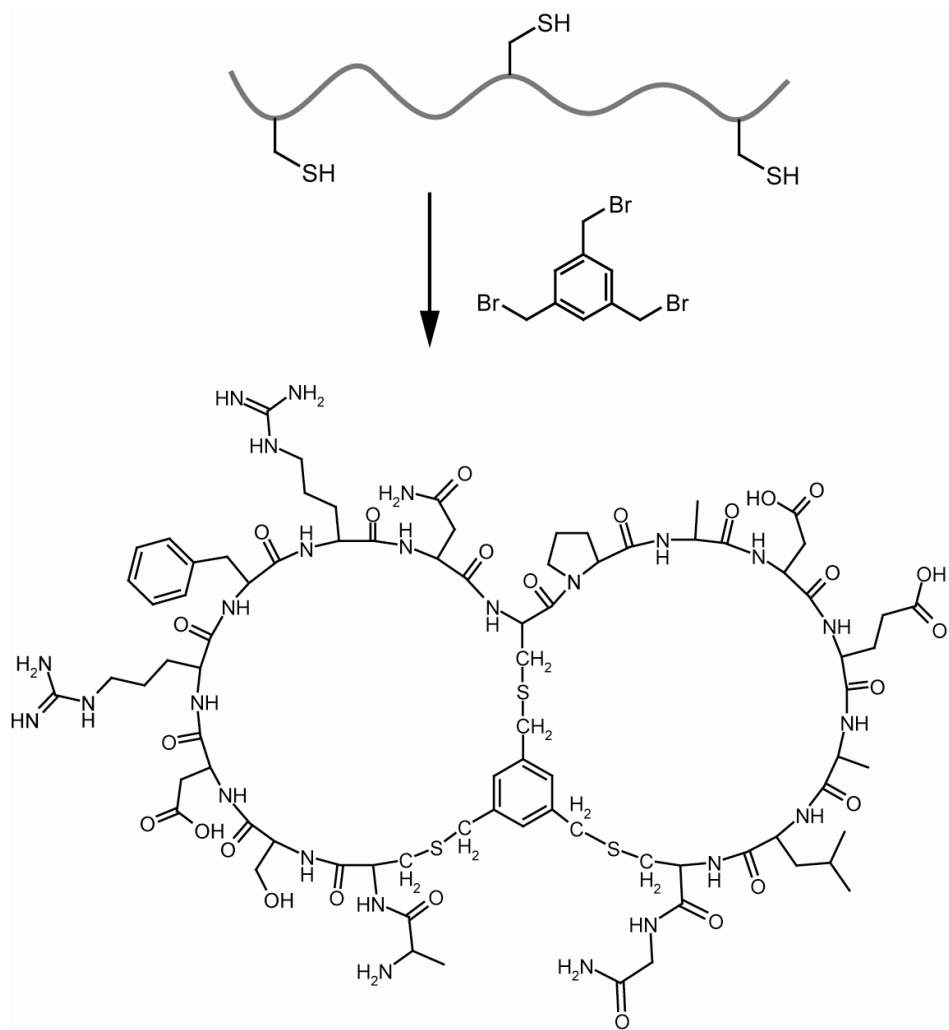


Il n'existe pas encore d'inhibiteur spécifique pour l'urokinase.

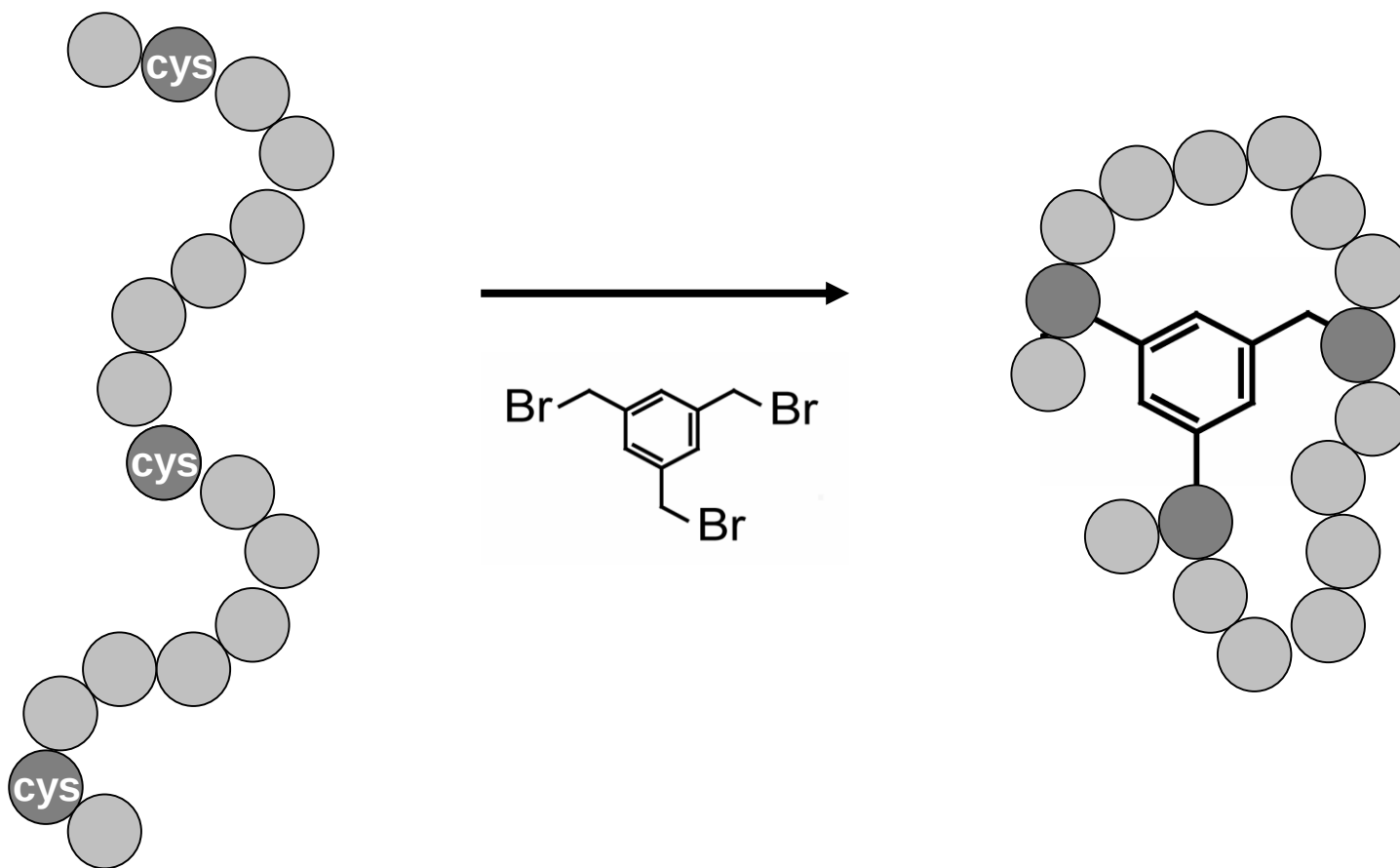
Peptides bi-cycliques



Synthèse de peptides bi-cycliques

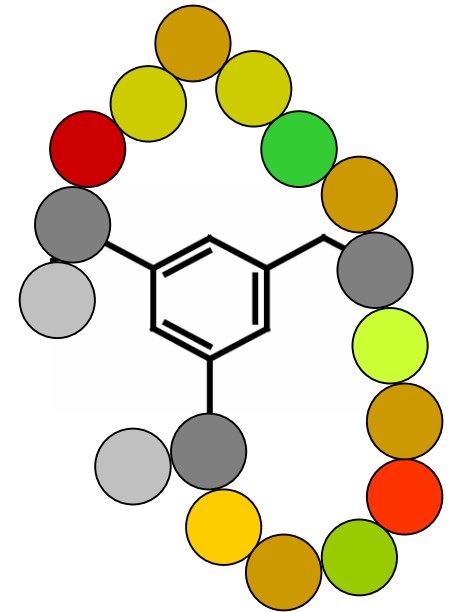
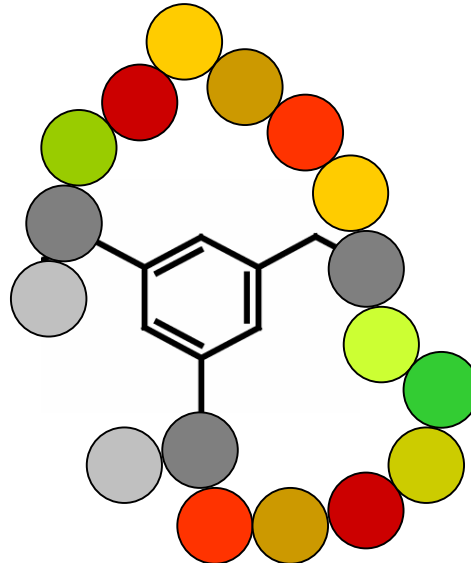
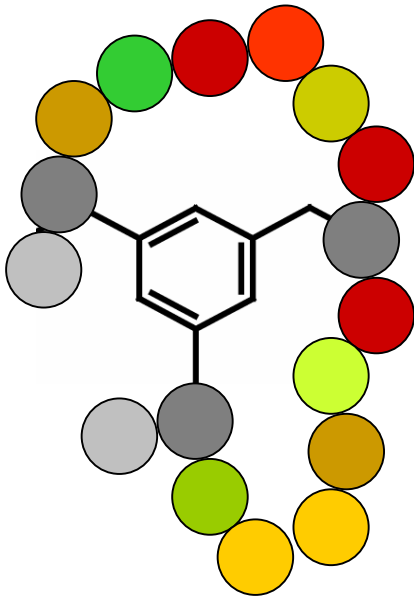


Synthèse de peptides bi-cycliques



Synthèse de peptides bi-cycliques

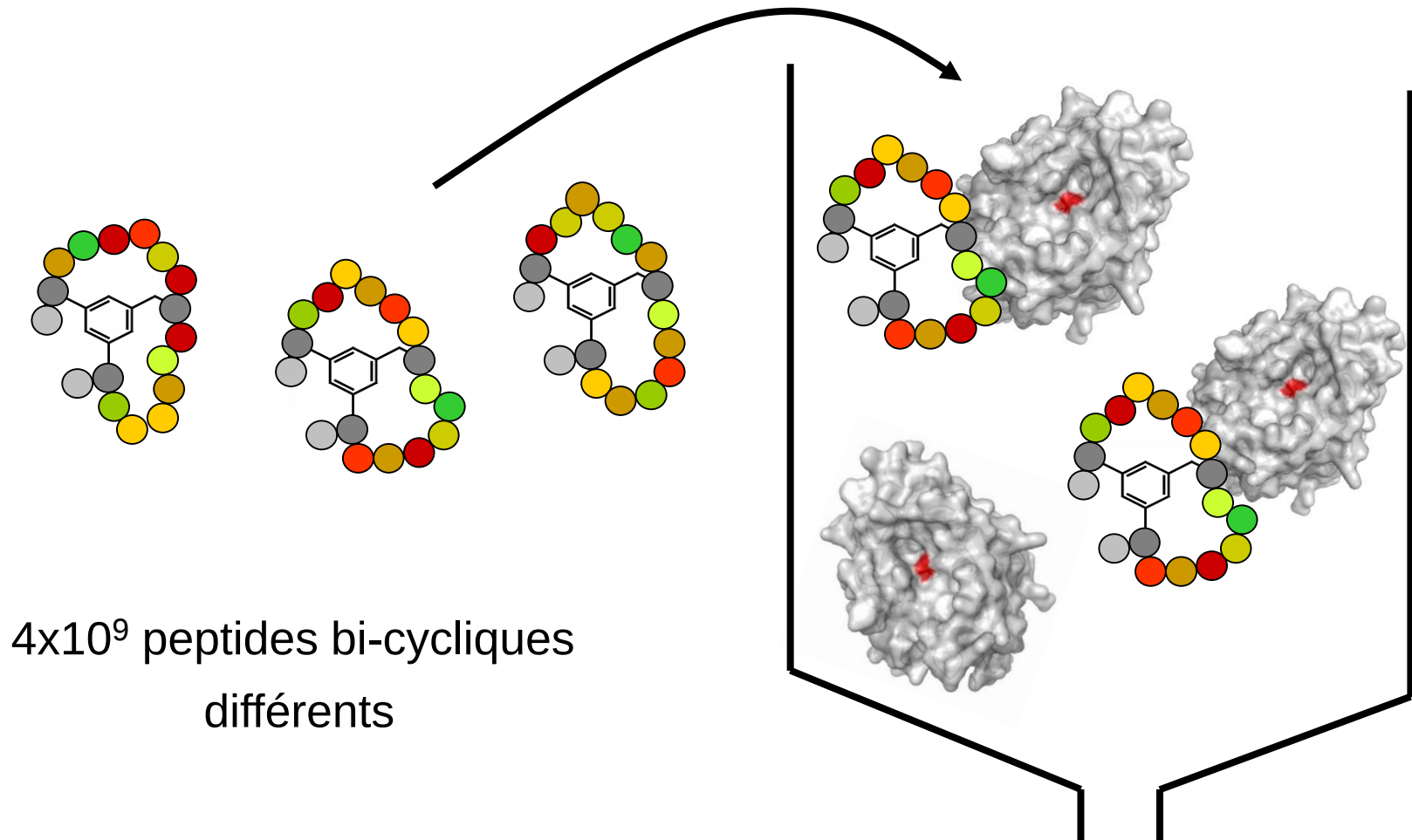
1. Génération de la diversité



3 peptides bi-cycliques (en réalité 4×10^9)

Sélection de peptides bi-cycliques

2. Sélection de certains membres avec des qualités désirables



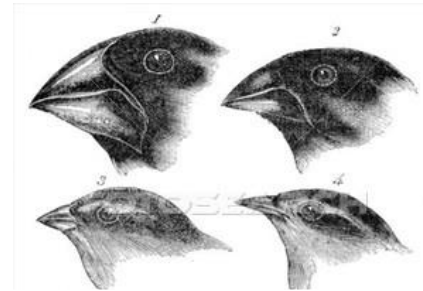
Sequences de peptides bi-cycliques

Mutant:	Amino acid sequence:	activité: IC ₅₀ (nM)
PK1	A C D S R F R N C P W S M S G C G	28
PK2	A C S D R F R N C P L W S G T C G	
PK3	A C R D I R F R C N Y D V A V C G	
PK4	A C S T E R R Y C P I E I F P C G	33
PK5	A C A P W R T M C L N I D G P C G	21
PK6	A C A P W R T A C Y E D L M W C G	
PK7	A C P V W R T L C M E S E G V C G	
PK8	A C F P L W R T C V H E P T M C G	
PK9	A C W Q V Q V N C R V N F G K C G	39
PK10	A C G G N S D R C R V N N I S C G	
PK11	A C G R G D Q T C R V N W H P C G	
PK12	A C - - V H N Y C R V N W V T C G	
PK13	A C G T G E G R C R V N W T P C G	

Leçon 7

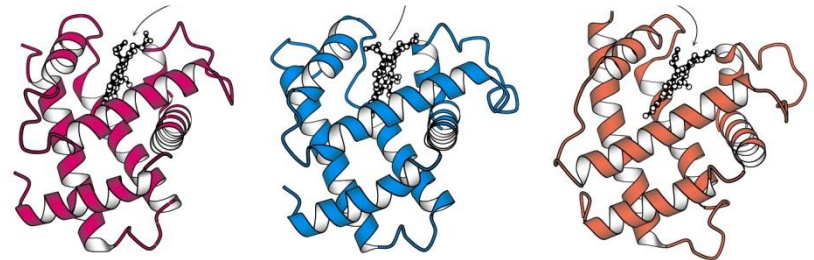
- Evolution

- Charles Darwin
- Evidence d'évolution
- Mécanisme d'évolution



- Evolution moléculaire

- Evolution des protéines
- Arbres phylogénétiques
- Comparer DNA et protéines



- Evolution moléculaire dans une éprouvette

Série 6

Question 1

5'-ATTATTGACACCCCGGGATGCATTTAATGATTATAATGGATCCCATGAGCCTGTACGTATACCTATGATTAGGAGGTTGACCTATGCGAGCTTTTAGTCCTCCTAGTTAAGGTAGTA-3'

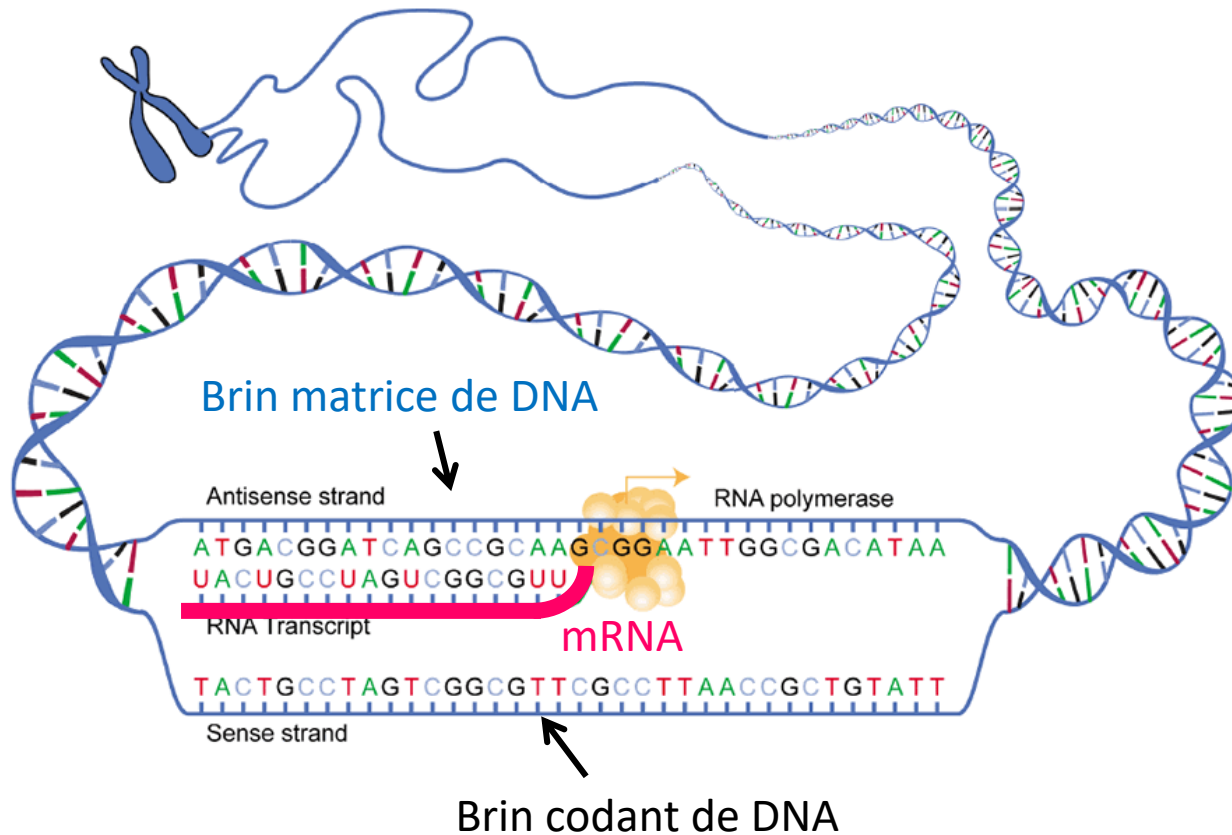
Promoteur: -35 region: TTGACA Pribnow box: TATAAT

Shine-Dalgarno: AGGAGGT

mRNA: CAUGAGCCUGUACGUUACCUAUGAUUAAGGAGGUUGACCUAUGCGAGCUUUUAGUCCUCCUAGUUAAGGUAGUA

protein: MRAFSPPS

Brins de DNA



5'—GCGGCGACGCGCAGUUAUCCACAGCCGCCAGUUCGCGUGGCGGCAUUUU—3'
 3'—CGCCGCTGCGCGTCAATTAGGGTGTCCGCGGTCAAGGCGACCGCCGTAAAA—5'
 5'—GCGGCGACGCGCAGTTAATCCACAGCCGCCAGTTCGCTGGCGGCATTTT—3'

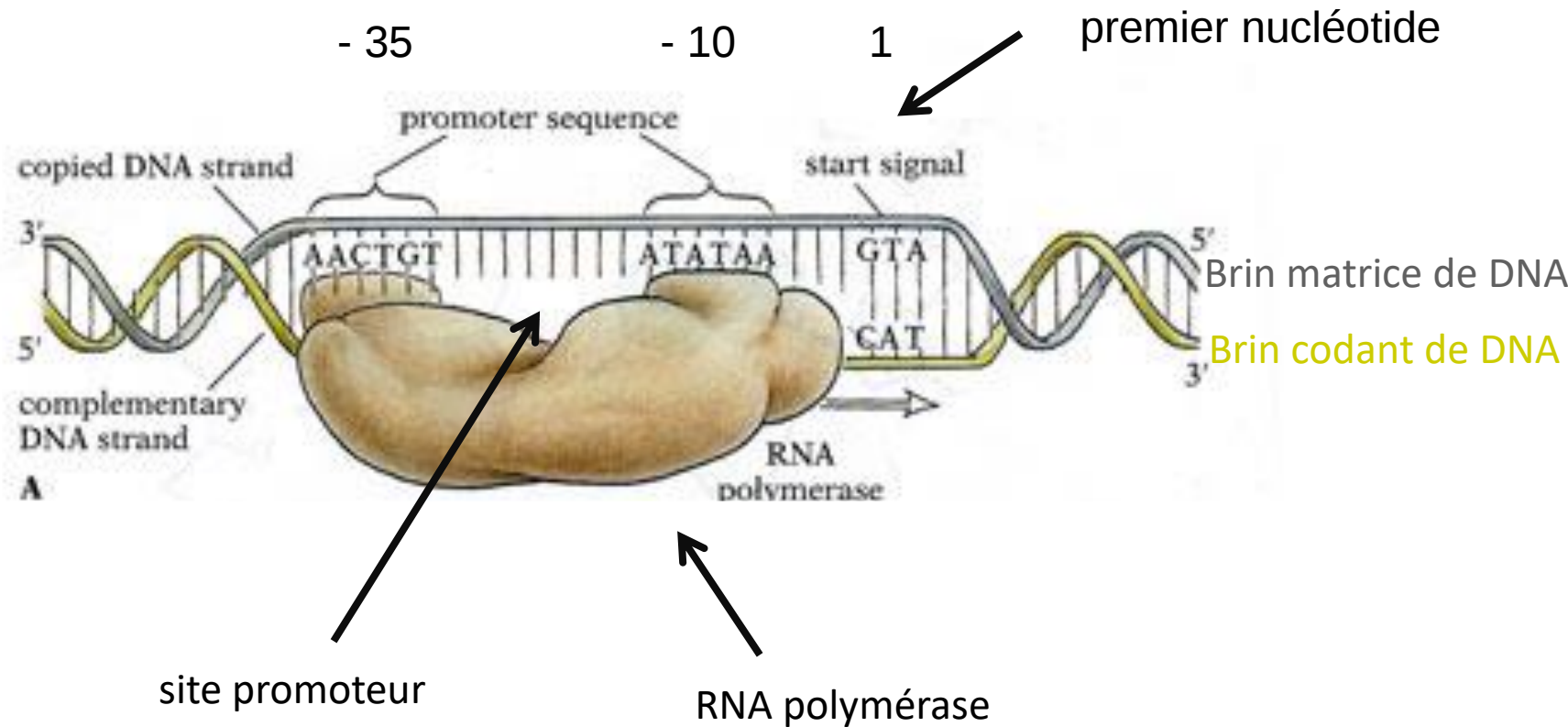
mRNA (=messenger RNA)

Brin matrice de DNA

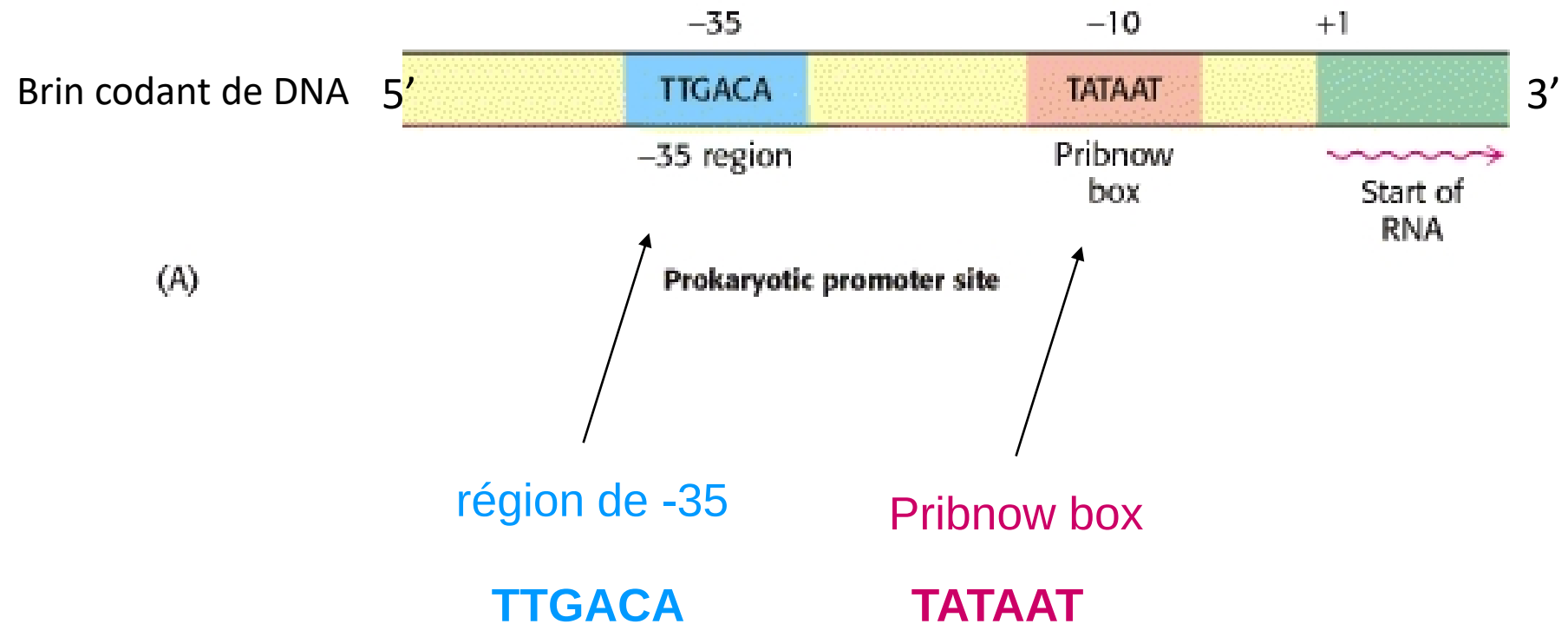
Brin codant de DNA

La transcription commence près des sites promoteurs

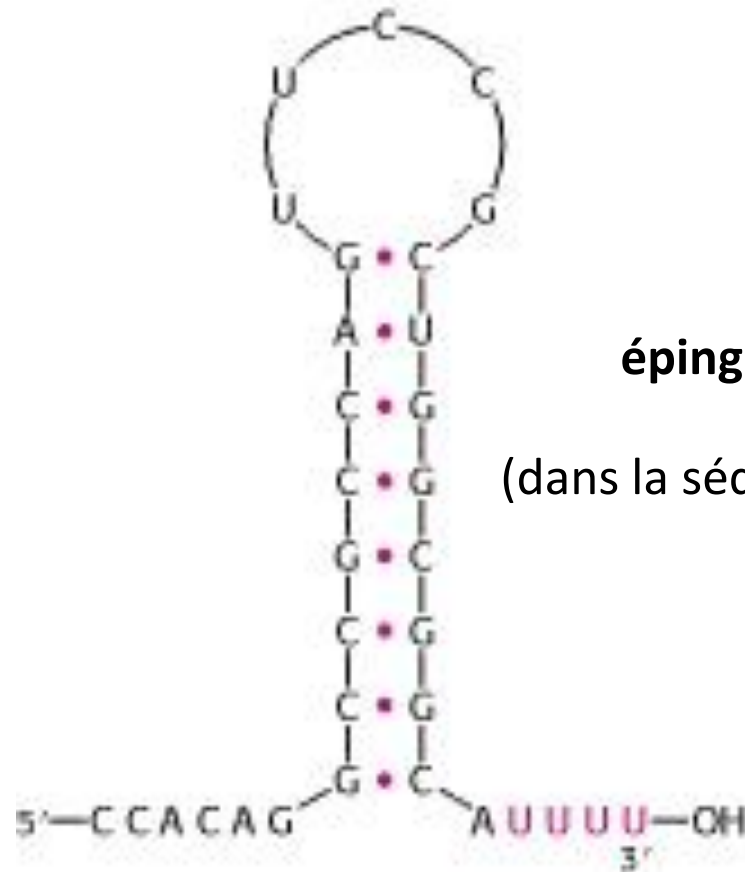
position relative au 5' terminus du mRNA



La transcription commence près des sites promoteurs



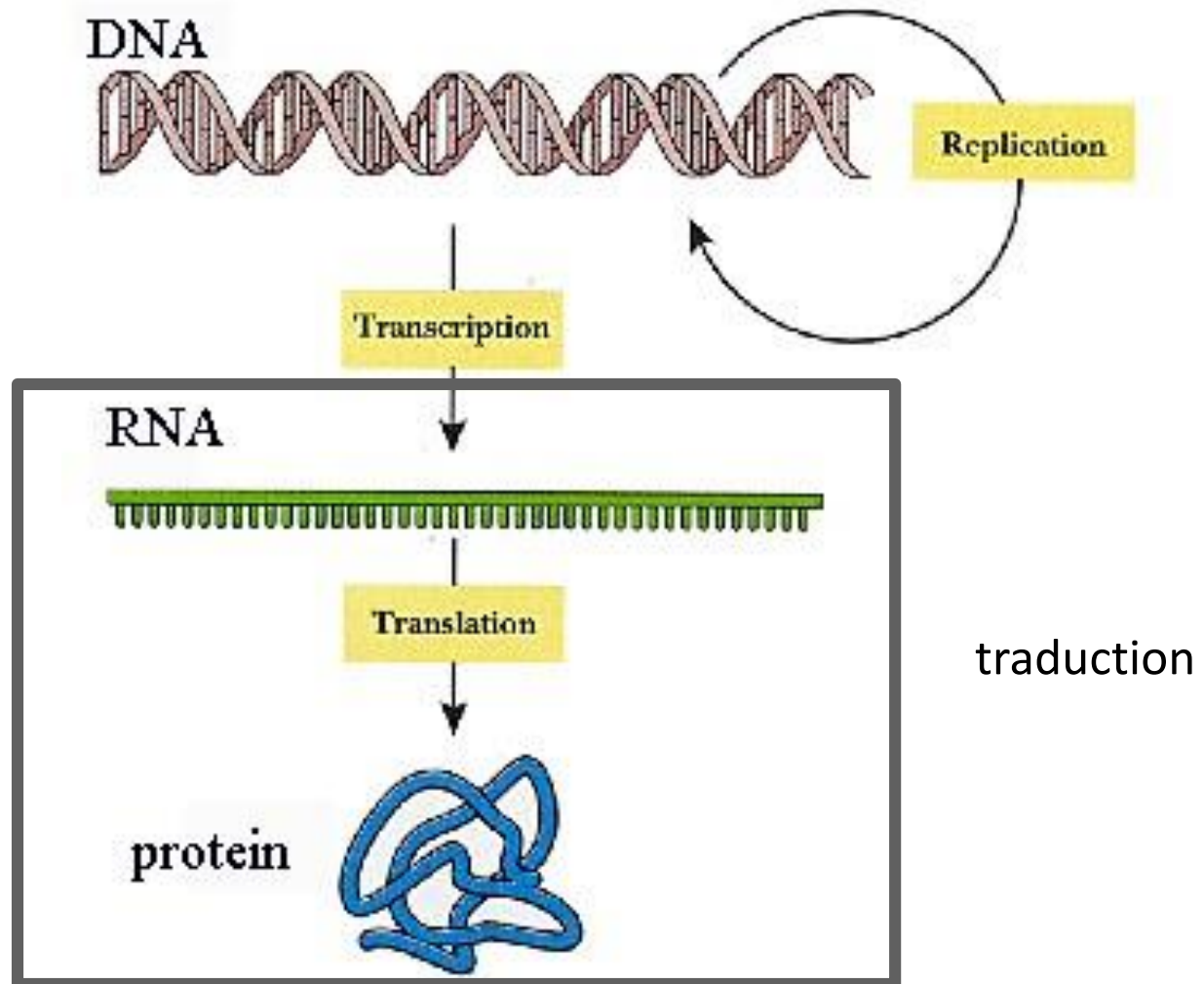
Séquence de sites de terminaison



épingles à cheveux

(dans la séquence de mRNA)

Traduction



Séquence de Shine-Dalgarno

- Premier aminoacide chez les procaryotes: **fMet**
- Signal d'initiation: région avec plusieurs bases de purine (**Shine-Dalgarno**)

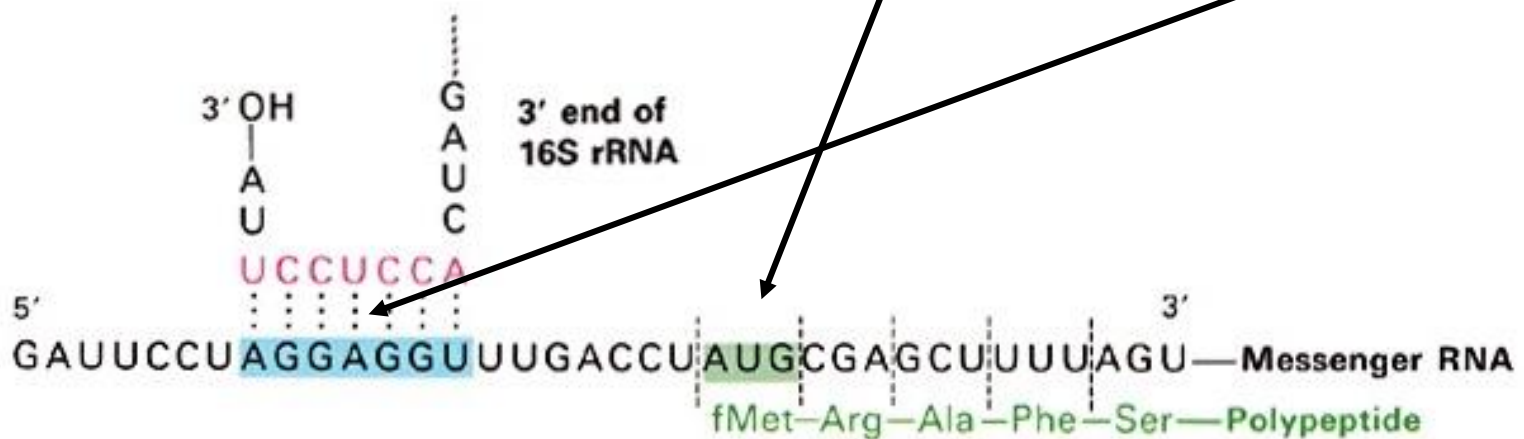
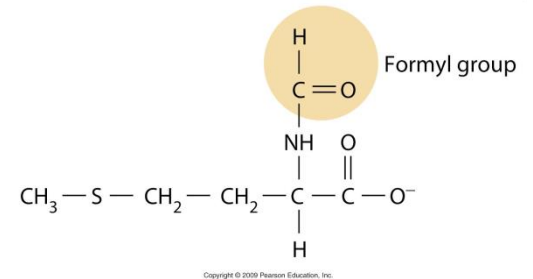


TABLE 5.4 The genetic code

First position (5' end)	Second position				Third position (3' end)
U	U	C	A	G	U C A G
	Phe	Ser	Tyr	Cys	
	Phe	Ser	Tyr	Cys	
	Leu	Ser	Stop	Stop	
	Leu	Ser	Stop	Trp	
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

Note: This table identifies the amino acid encoded by each triplet. For example, the codon 5' AUG 3' on mRNA specifies methionine, whereas CAU specifies histidine. UAA, UAG, and UGA are termination signals. AUG is part of the initiation signal, in addition to coding for internal methionine residues.

Série 6

Question 2

Translate Tool - Results of translation

Open reading frames are highlighted in **red**. Please select one of the following frames - in the next page, you will be able to select your initiator and retrieve your amino acid sequence:

5'3' Frame 1

Met D V Stop Met T G R C F

5'3' Frame 2

W T Y R **Stop** Q V D V

5'3' Frame 3

G R I D D R **Stop Met F**

3'5' Frame 1

E T S T C H L Y V H

3'5' Frame 2

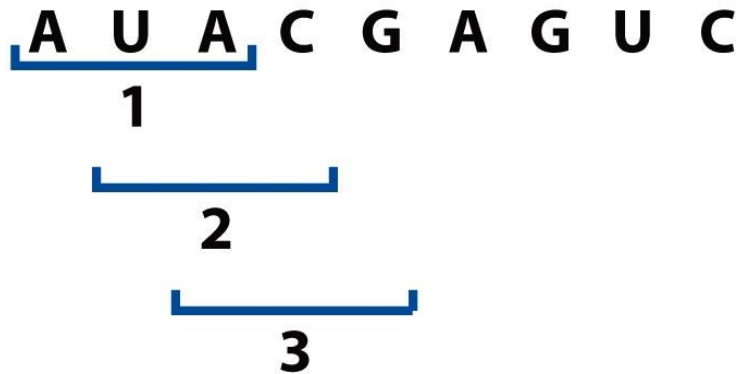
K H L P V I Y T S

3'5' Frame 3

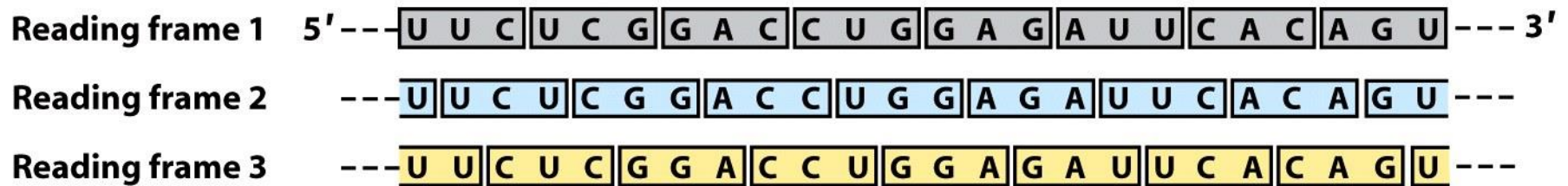
N I Y L S S I R P

Reading frame: 3 possibilités

**Overlapping
code**



Reading frame: 3 possibilités



Phe – Ser – Asp – Leu - Glu - ...

Ser – Arg – Thr – Trp – Arg - ...

Leu – Gly – Pro – Gly - Asp - ...

Reading frames

ATGGACGTATAGATGACAGG TAGATGTTTC
AGGGGGGATTTATCGATAG

<http://www.expasy.ch/tools/dna.html>

ExPASy - Translate tool - Windows Internet Explorer

http://www.expasy.ch/tools/dna.html

File Edit View Favorites Tools Help

Google Search

Share Sidewiki Check Translate AutoFill Sign In

Favorites Suggested Sites Web Slice Gallery

Réseau sans-fil public de l'... ExPASy - Translate tool

SIB Swiss Institute of Bioinformatics

ExPASy

ExPASy Proteomics Server

Search ExPASy web site for Go Clear

Databases Tools Services Mirrors About Contact

You are here: ExPASy CH > Tools > DNA -> Protein > Translate

Translate tool

Translate is a tool which allows the translation of a nucleotide (DNA/RNA) sequence to a protein sequence.

Please enter a DNA or RNA sequence in the box below (numbers and blanks are ignored).

Output format: Verbose ("Met", "Stop", spaces between residues)

Reset or TRANSLATE SEQUENCE

Internet | Protected Mode: On 100%

FR 79% 10:05 13.04.2010

Translate Tool - Results of translation - Windows Internet Explorer

http://www.expasy.ch/cgi-bin/dna_aa

File Edit View Favorites Tools Help

Google Search Share Sidewiki Check Translate AutoFill Sign In

Reseau sans-fil public de l'... Translate Tool - Results... X

SIB Swiss Institute of Bioinformatics

Expasy

ExpASY Proteomics Server

Search ExpASY web site for Go Clear

Databases Tools Services Mirrors About Contact

You are here: ExpASY CH > Tools > DNA -> Protein > Translate

Translate Tool - Results of translation

Please select one of the following frames:

5' Frame 1
Met DV Stop Met T G R C F R G I Y R Stop

5' Frame 2
W T Y R Stop Q V D V S G G F I D

5' Frame 3
G R I D D R Stop Met F Q G D L S I

3' Frame 1
L S I N P P E T S T C H L Y V H

3' Frame 2
Y R Stop I P L K H L P V I Y T S

3' Frame 3
I D K S P Stop N I Y L S S I R P

Internet | Protected Mode: On 100%

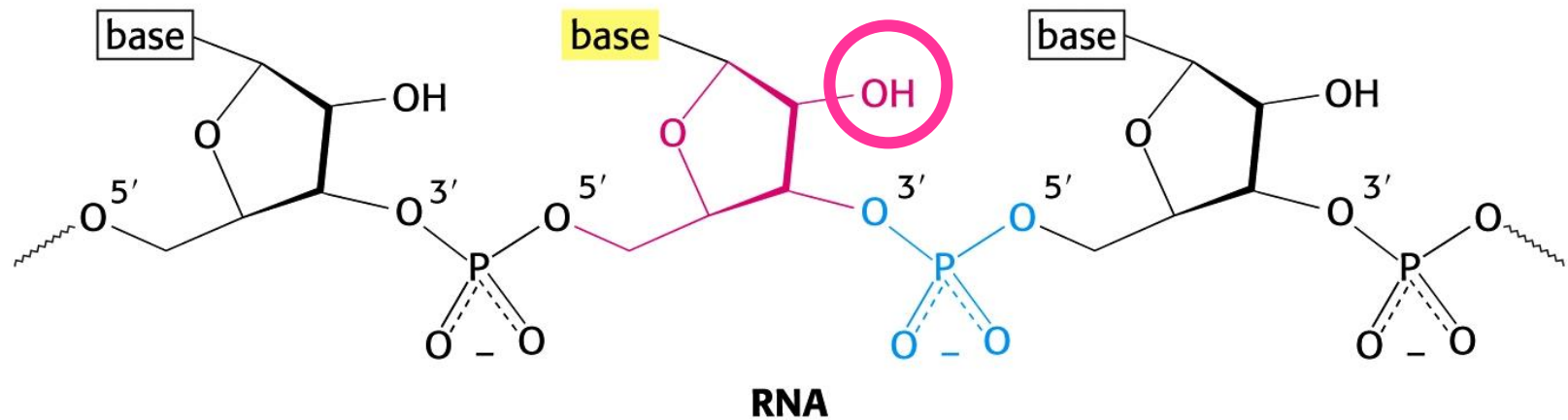
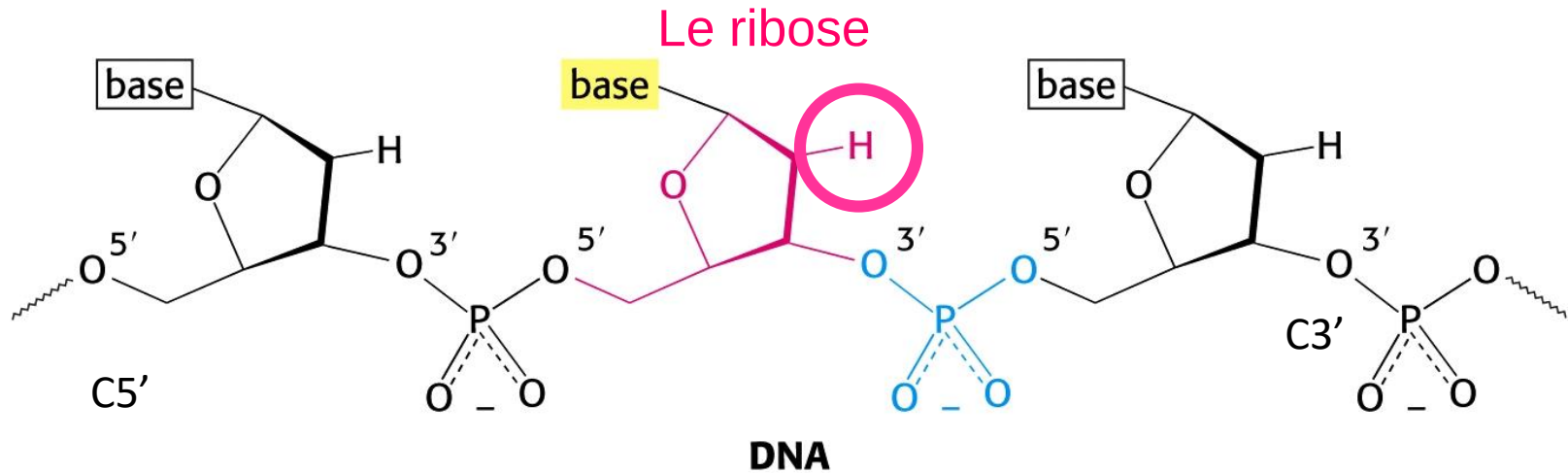
FR 78% 10:04 13.04.2010

Série 6

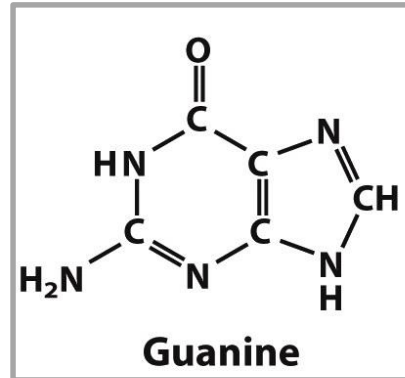
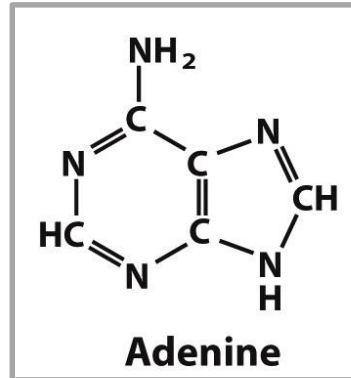
Question 3

	DNA	RNA
Structure chimique	Deoxy ribose Thymine	Ribose Uracile
Stabilité	+	-
Structure secondaire	Double hélice	Pas régulière
Fonction biologique	Information génétique	Synthèse des protéines

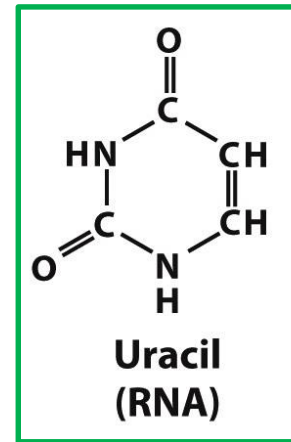
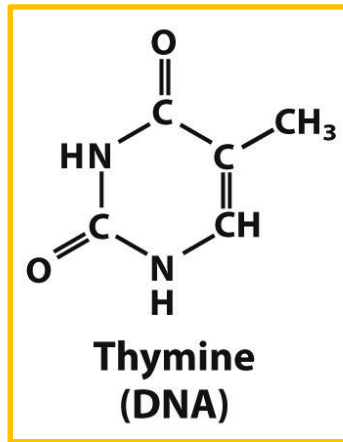
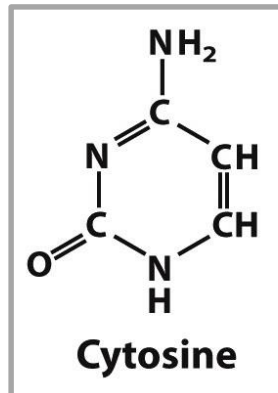
Structure chimique de RNA



Les bases de DNA et RNA



Purines



Pyrimidines

Figure 8-2
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

RNA peut être décomposé et est moins stable que DNA

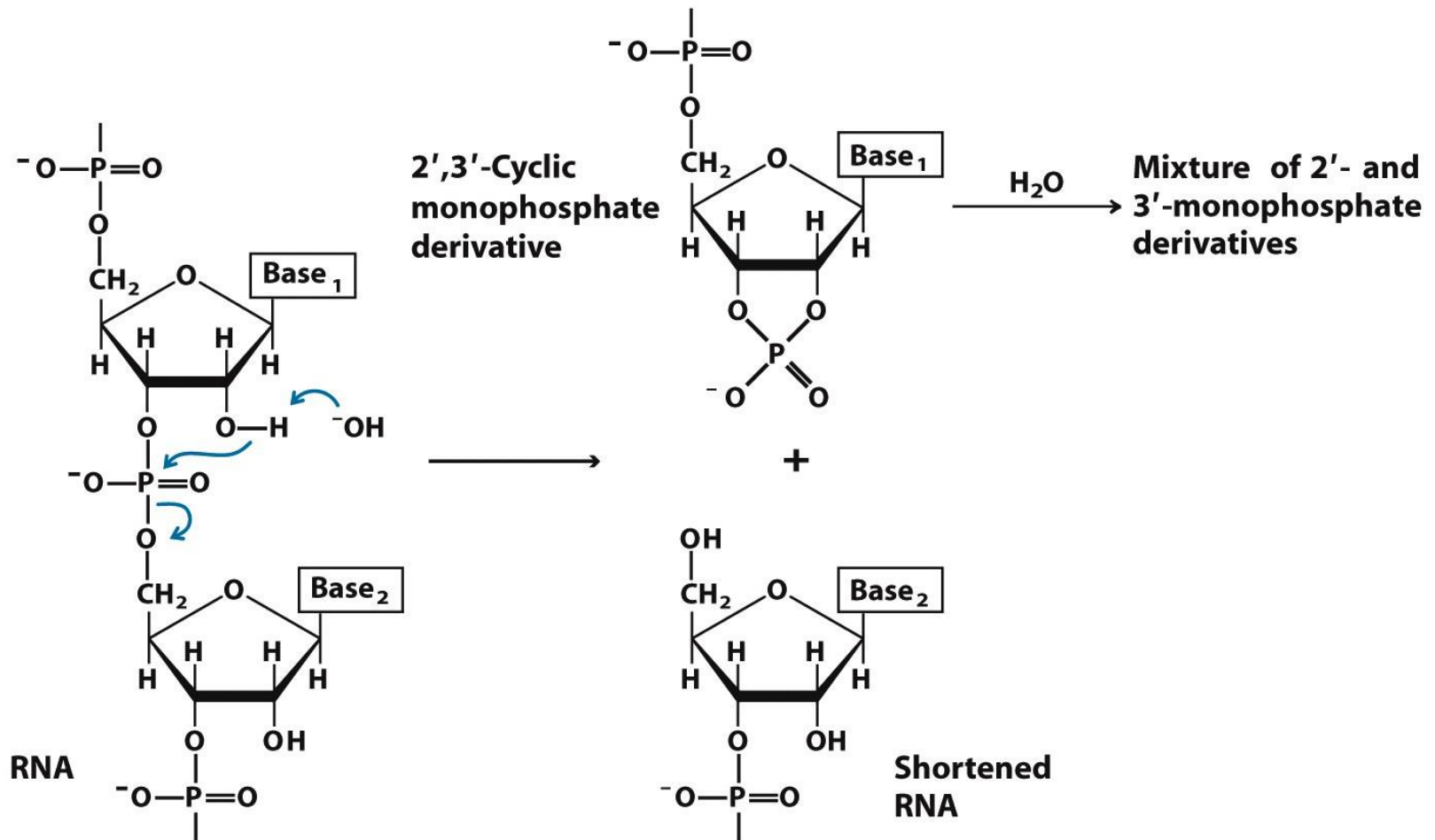
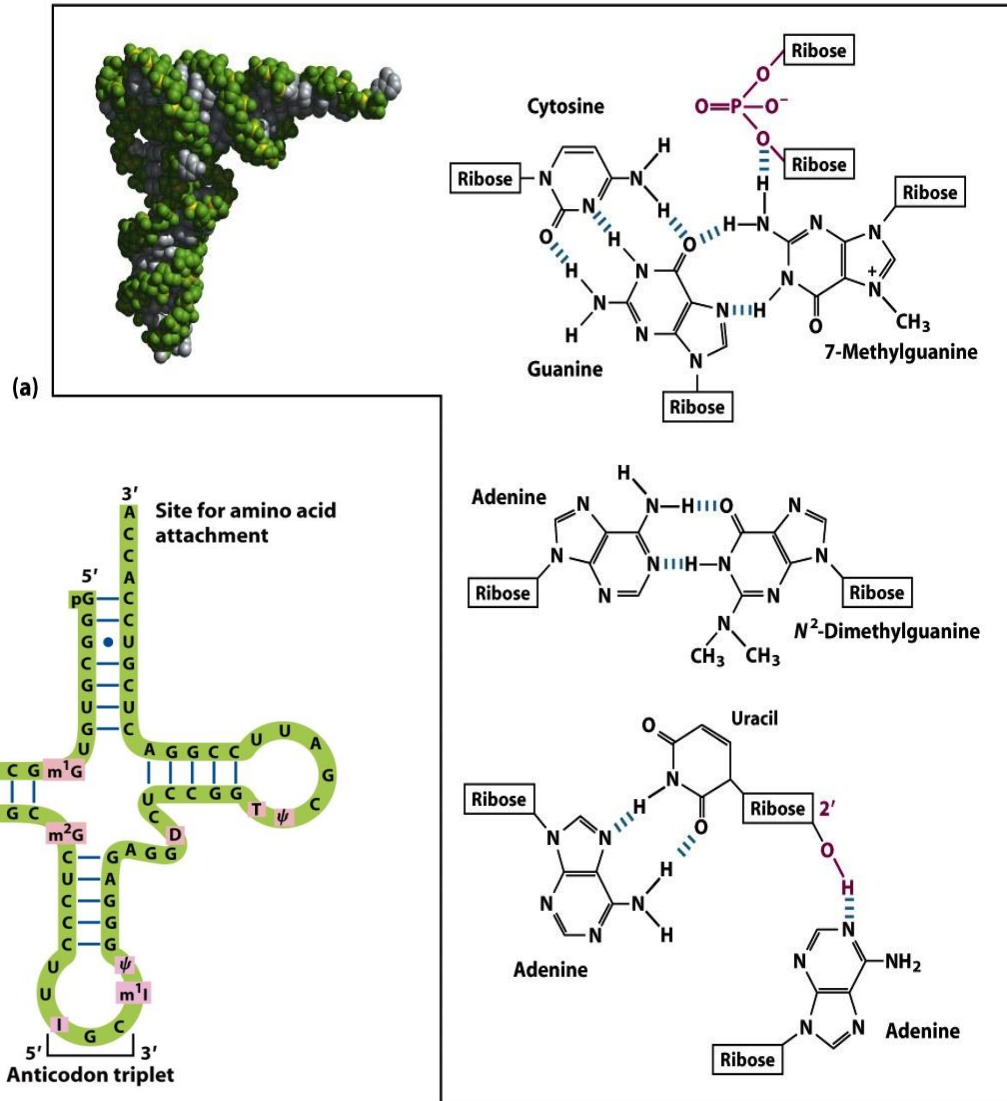


Figure 8-8

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Structure de RNA



Série 6

Question 4

5'-atgagagccctgctggcgcg-3'

5'-tcagagggccaggccattct-3'