Cours Biochimie I

Leçon 8: Fonction des protéines: hémoglobine et anticorps



7	Exploration de l'Évolution	164-180 (6.1-6.5)
8	Portrait de haemoglobin / des anticorps	183-198 (7.1-7.4), 949-956 (33.1- 33.3)
9	Enzymes: concepts de base et cinétique	205-227 (8.1-8.4, 8.5 premières 3 pages)
10	Enzymes: stratégies catalytiques	241-270 (9.1-9.4)
11	Lipides et membranes cellulaires / Les glucides	326-345 (12.1- 12.5), 303-315 (11.1, 11.2)
12	Modèle de DNA de Watson et Crick	vidéo
13	Métabolisme	409-429 (15.1- 15.4)

Christian Heinis

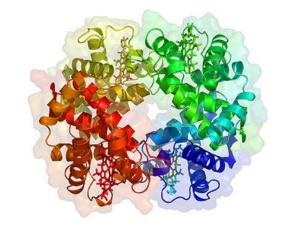
christian.heinis@epfl.ch, BCH 5305

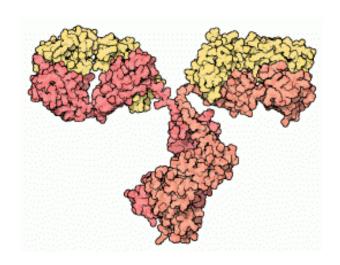
Leçon 8

- Hémoglobine (et myoglobine)
 - Structure
 - Fixation d'oxygène et interactions coopératives
 - Mécanismes moléculaires pour la régulation de hémoglobine
 - Mutations dans l'hémoglobine

Anticorps

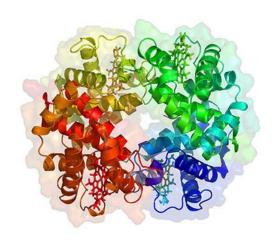
- Fixation d'antigène
- Structure
- Régions variables

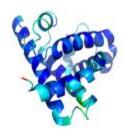




Hémoglobine et myoglobine

- L'hémoglobine et la myoglobine sont des protéines qui fixent l'oxygène
- L'oxygène est nécessaire pour la production d'énergie (la dégradation du glucose produit 15-fois plus d'énergie en présence d'oxygène)



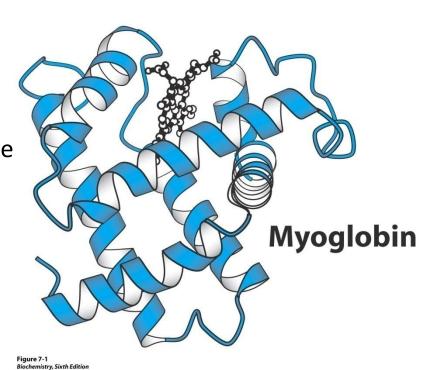


Hémoglobine (transport de O₂)

Myoglobine (stockage de O₂)

Structure de l'hémoglobine et de la myoglobine

- L'hémoglobine (beta subunit) et la myoglobine ont la même structure
- Une seule chaîne polypeptidique, formant des hélices alpha
- La myoglobine est la première protéine où la structure tridimensionelle a été déterminée
 (John Kendrew, 1950)



Le hème (groupement prosthétique)

- Composant organique:

 protoporphyrine

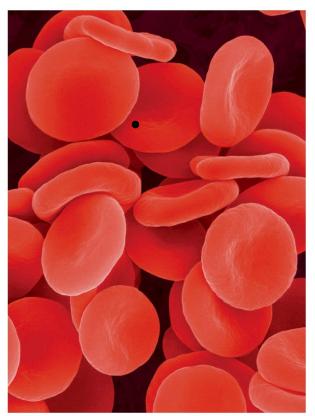
 (4 cycles pyrroliques formant un noyau tétrapyrrolique)
- Atome de fer au centre lié aux quatre atomes d'azote (l'état d'oxydation du fer: 2+)

Unnumbered figure pg 184

Biochemistry, Sixth Edition

© 2007 W. H. Freeman and Company

L'hémoglobine est trouvée dans les globules rouges



Chapter 7 Opener part 1
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

L'hème donne au sang (globule rouge) sa couleur rouge.

Pourquoi est-ce que le groupe hème est nécessaire?

L'atome de fer peut former deux liaisons supplémentaires

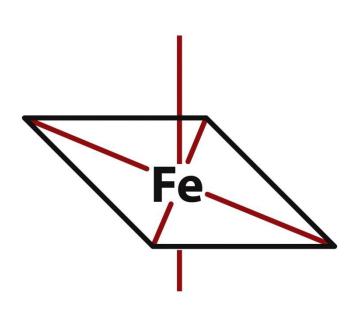


Figure 5-1d Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition © 2008 W. H. Freeman and Company

Figure 5-1b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

L'atome de fer peut former deux liaisons supplémentaires

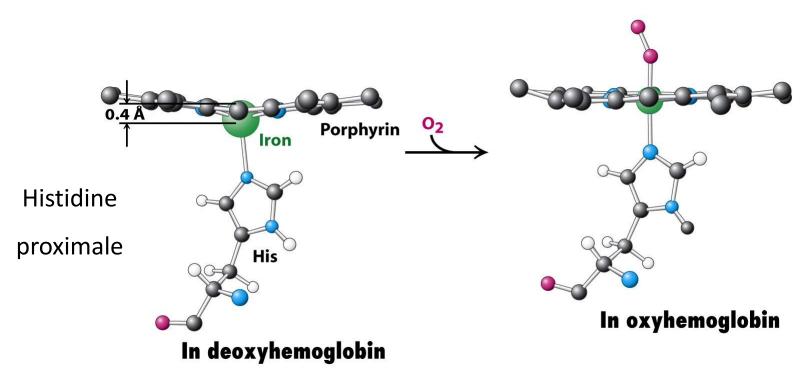


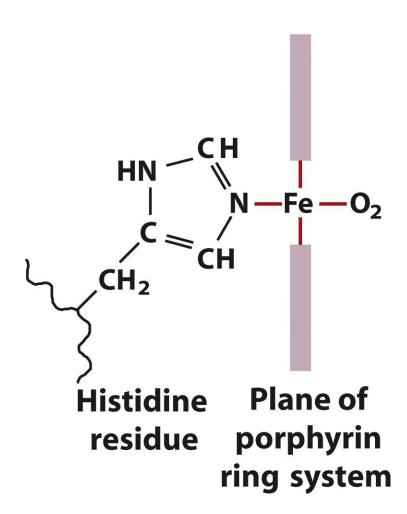
Figure 7-2

Biochemistry, Sixth Edition

© 2007 W. H. Freeman and Company

La sixième position est disponible pour la fixation de l'oxygène

Vue latérale



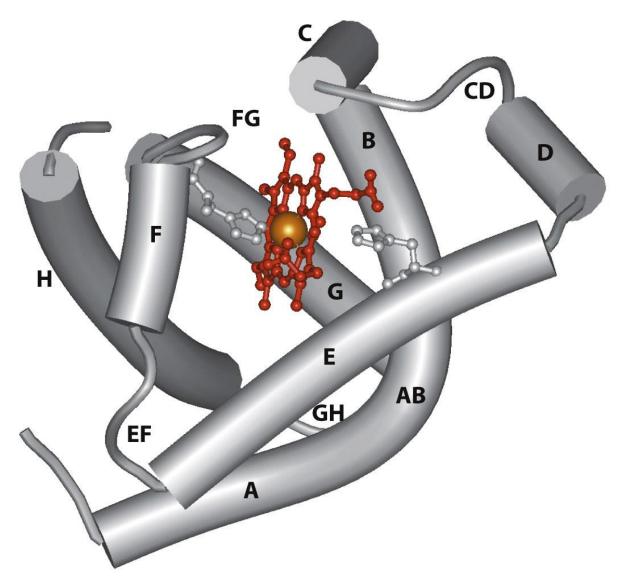


Figure 5-3
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

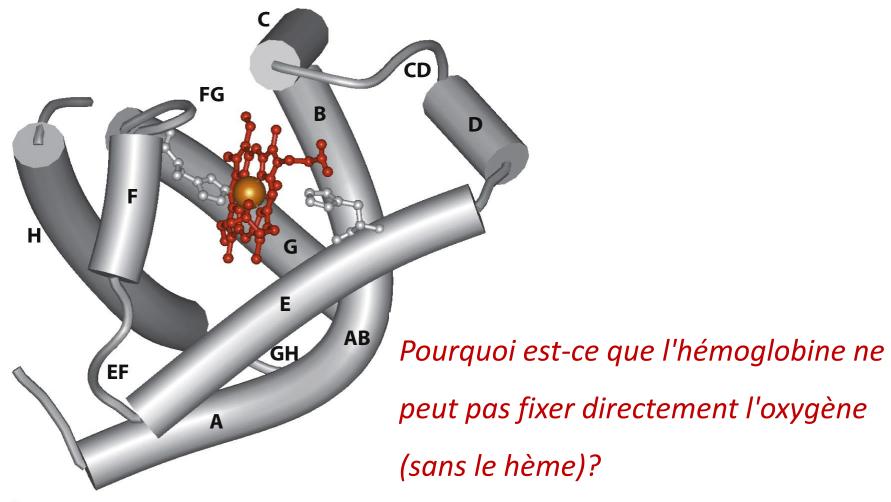
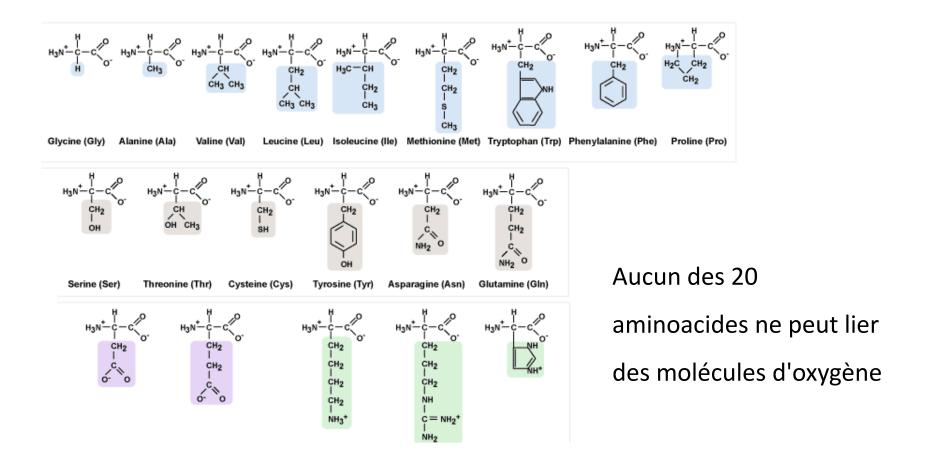


Figure 5-3
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Fixation d'oxygène

Fixation d'oxygène

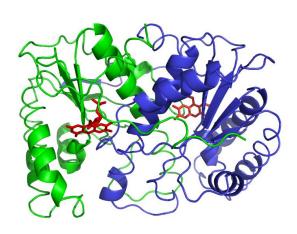


→ La protéine a besoin d'un groupement prosthétique

Groupements prosthétiques

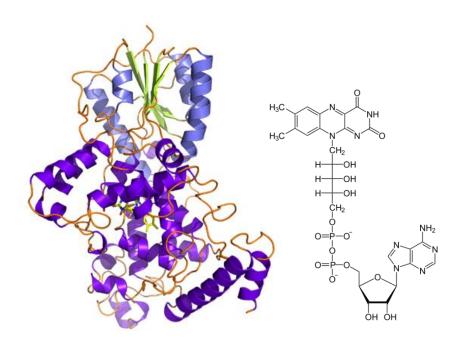
= molécule non-peptidique qui est liée au protéine et est nécessaire

pour la fonction de la protéine



Nitroreductase

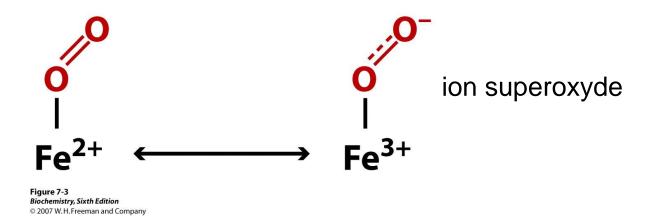
avec le groupe prosthétique 'riboflavin'



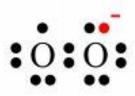
Photolyase avec le groupe prosthétique 'flavin-adenin-dinucleotide'

La liaison fer-oxygène peut être vue comme une structure de résonance

(Fe²⁺ - dioxygène et Fe³⁺ - superoxyde)

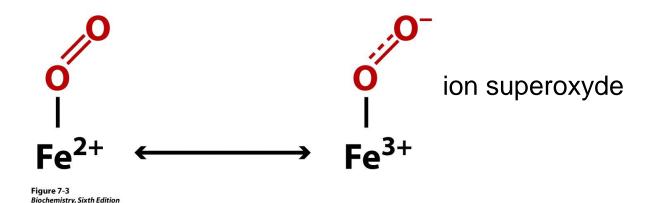


Le ion superoxyde et une espèce réactive qui peut endommager beaucoup de matériaux biologiques



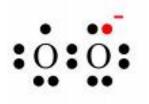
La liaison fer-oxygène peut être vue comme une structure de résonance

(Fe²⁺ - dioxygène et Fe³⁺ - superoxyde)



Le ion superoxyde et une espèce réactive qui peut endommager beaucoup de matériaux biologiques

© 2007 W. H. Freeman and Company



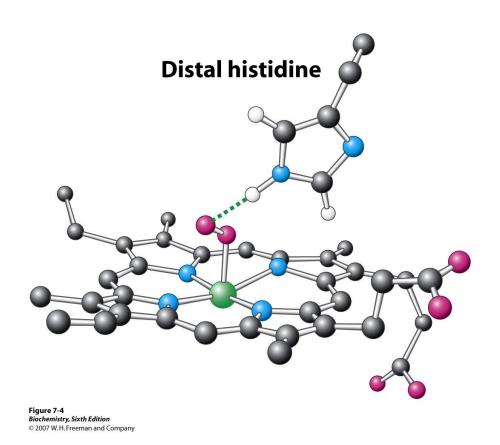
Comment est-ce que l'

hémoglobine peut empêcher

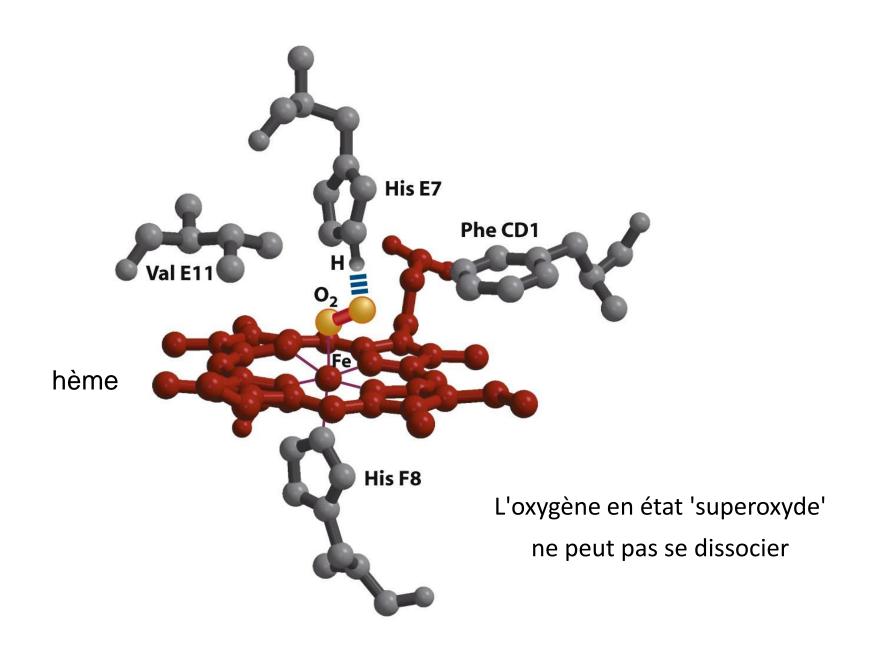
la libération

des ions superoxydes?

La structure de la myoglobine empêche la libération d'espèces réactives avec l'oxygène



Une histidine supplémentaire aide à stabiliser l'oxyhémoglobine (par une H-liaison)



Leçon 8

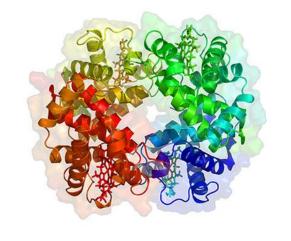
- Hémoglobine (et myoglobine)
 - Structure et fixation d'oxygène

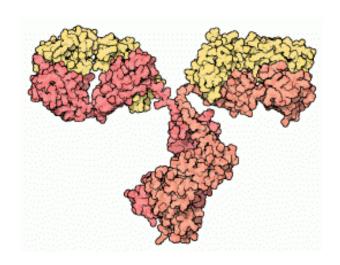


- Transport d'oxygène
- Mécanismes moléculaires pour la régulation de hémoglobine
- Mutations dans l'hémoglobine

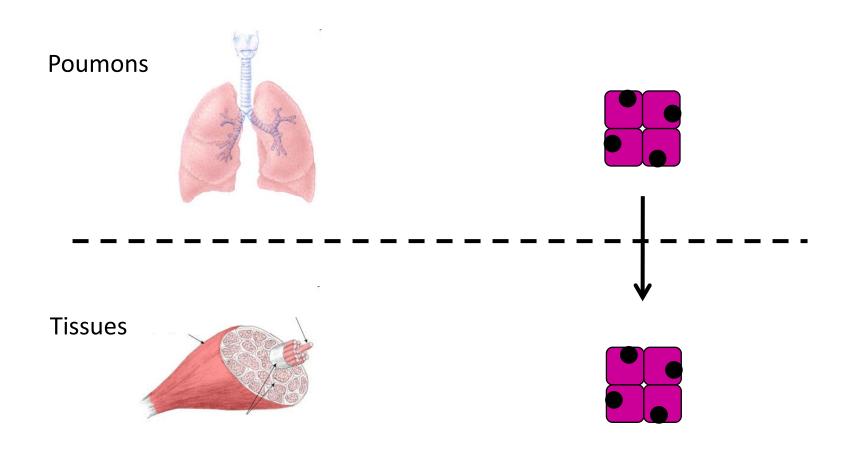
Anticorps

- Fixation d'antigène
- Structure
- Régions variables



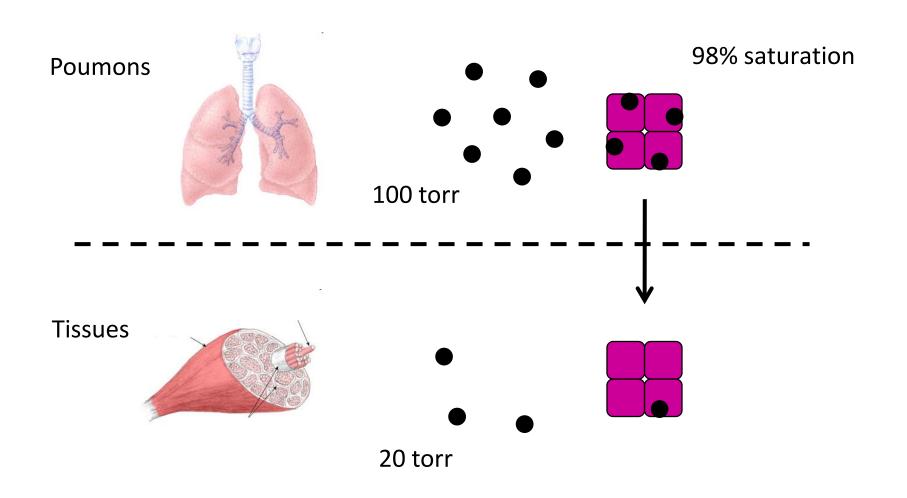


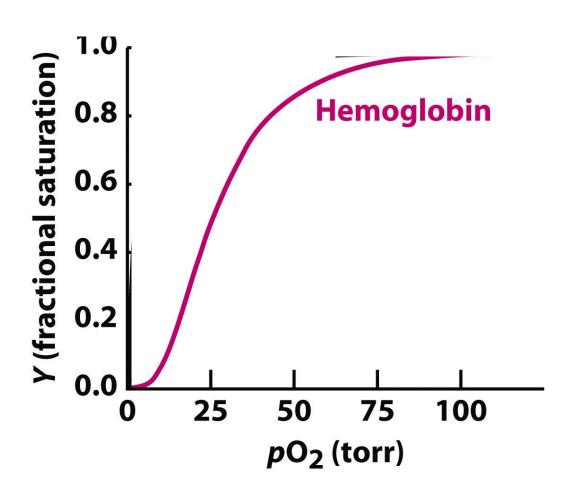
Transport de l'oxygène des poumons aux tissues

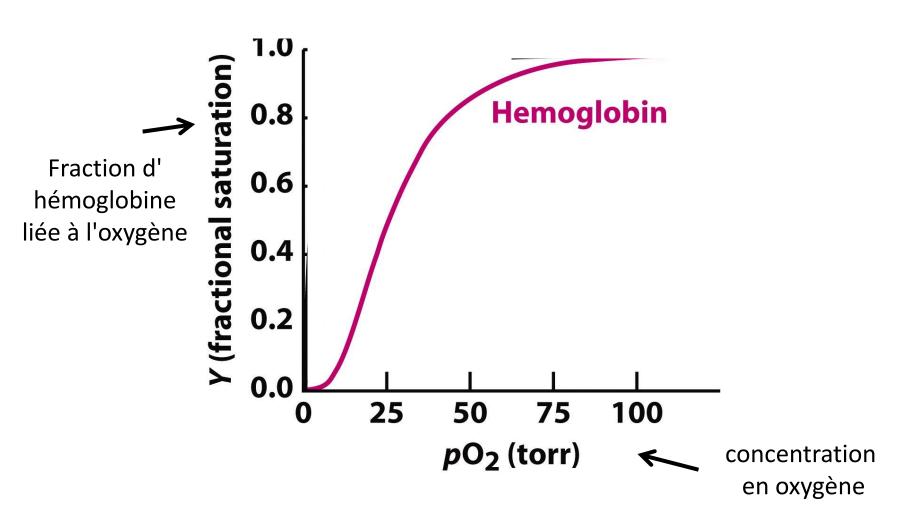


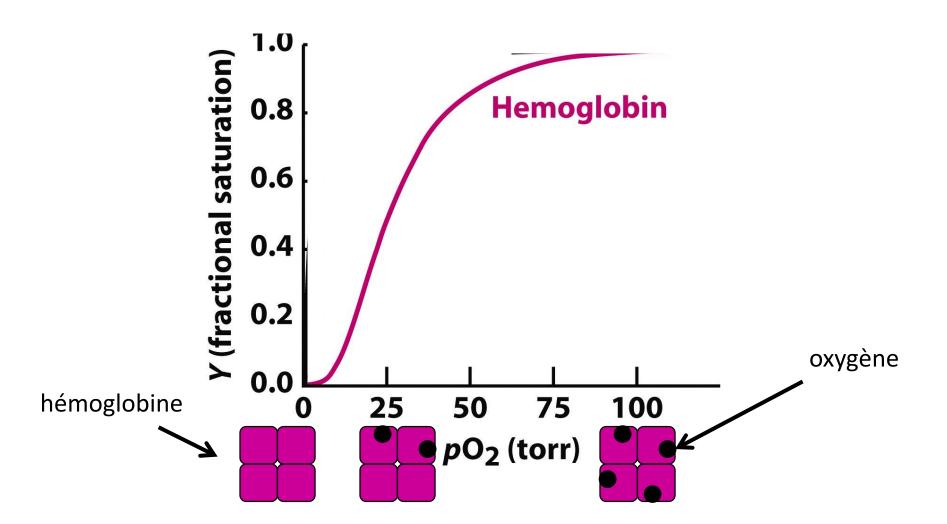
Comment est-ce que l'hémoglobine peut i) fixer l'oxygène dans les poumons et ii) libérer dans les tissues?

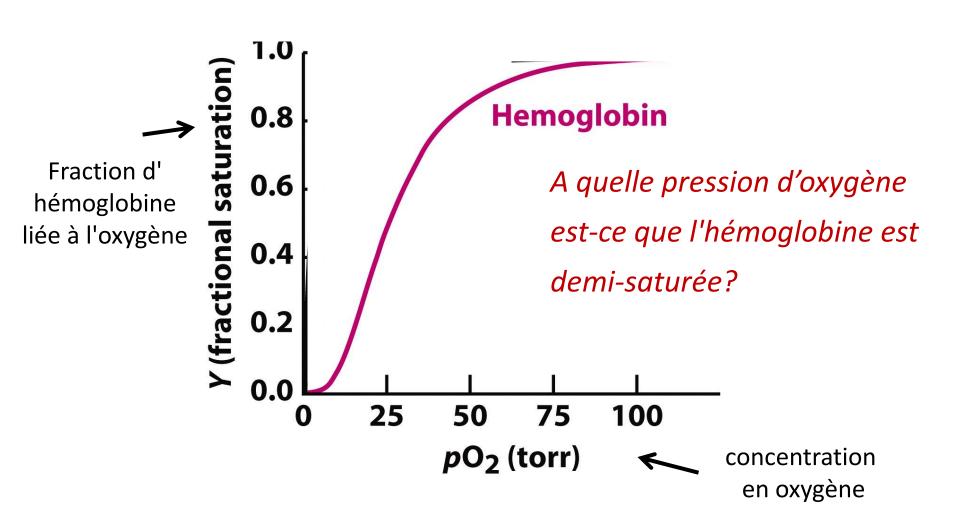
Transport de l'oxygène des poumons aux tissues



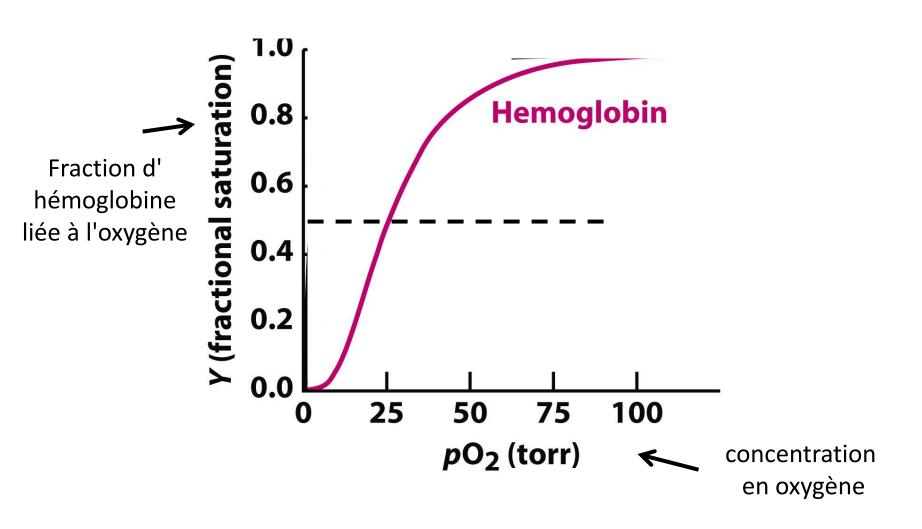




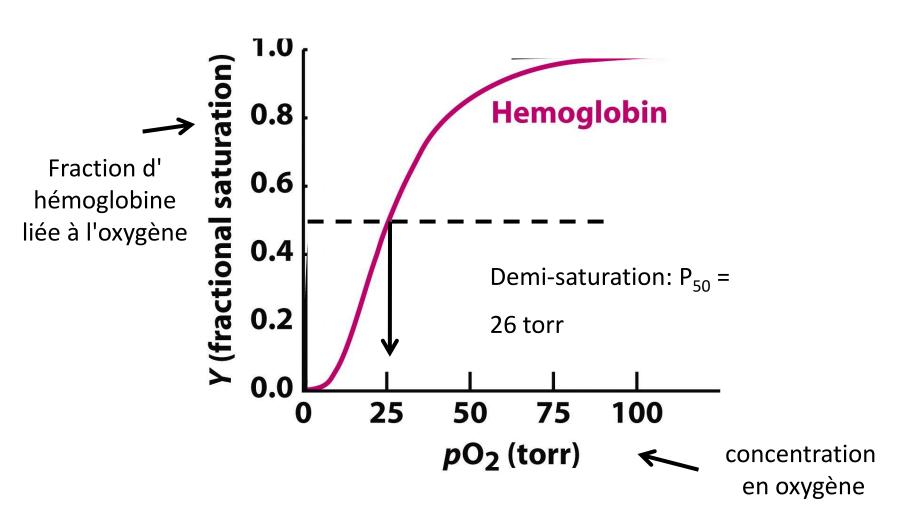




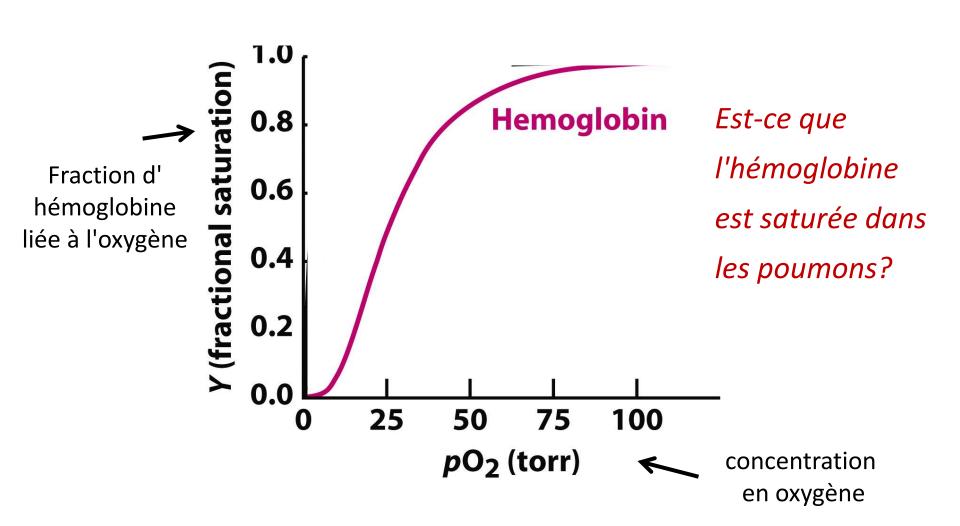
Pression de demi-saturation (P₅₀)



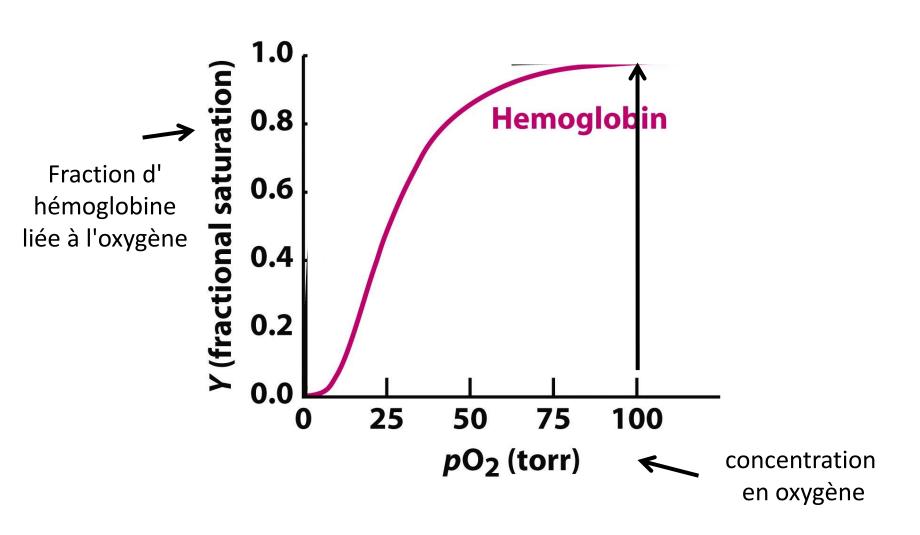
Pression de demi-saturation (P₅₀)



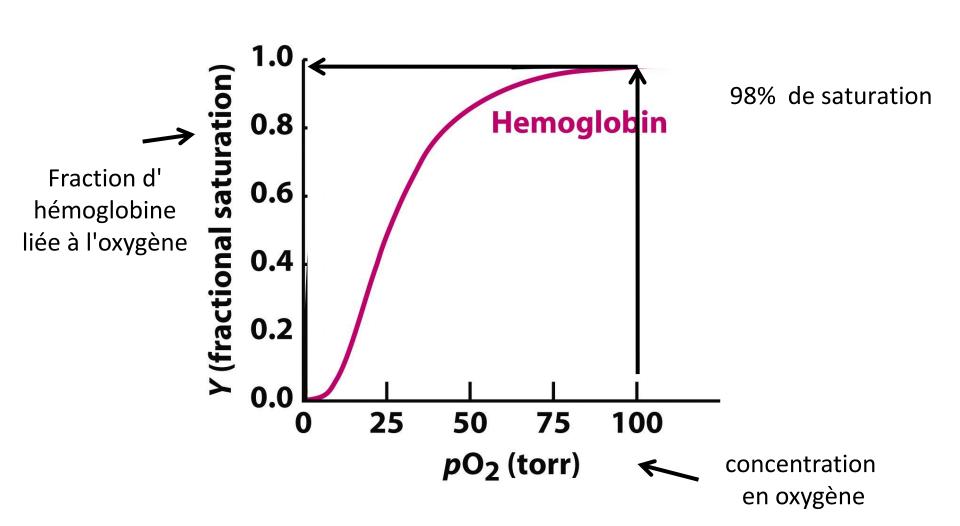
Pression de demi-saturation (P₅₀)



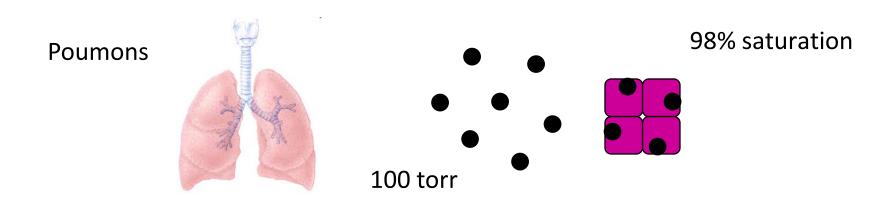
Concentration (ou pression) d'oxygène dans les poumons = 100 torr



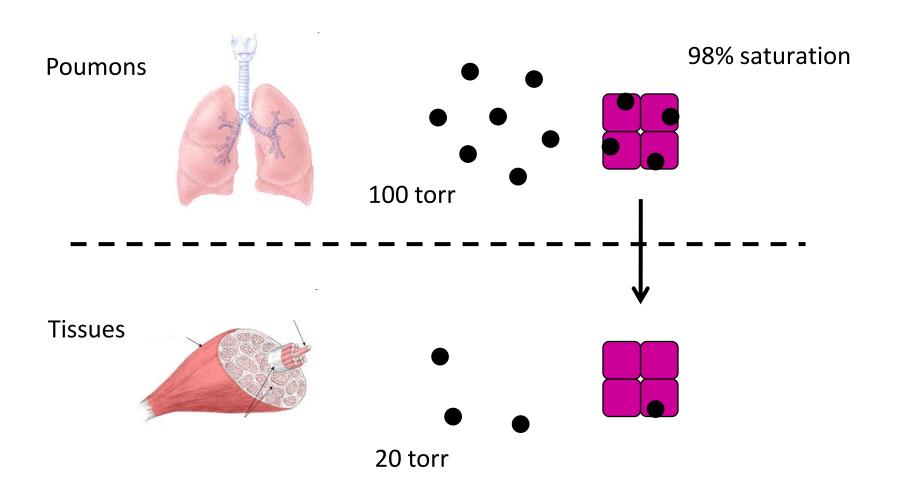
Concentration (ou pression) d'oxygène dans les poumons = 100 torr



Transport d'oxygène des poumons au tissue

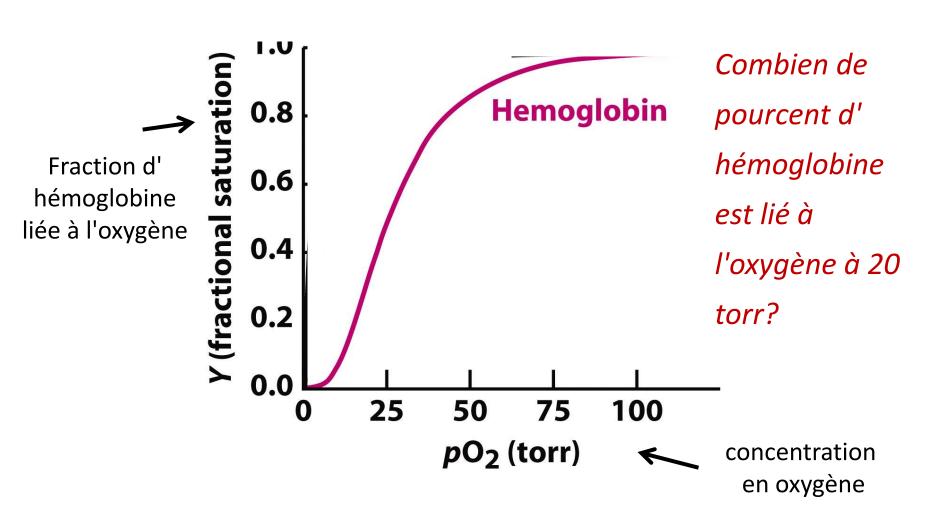


Transport de l'oxygène des poumons aux tissues

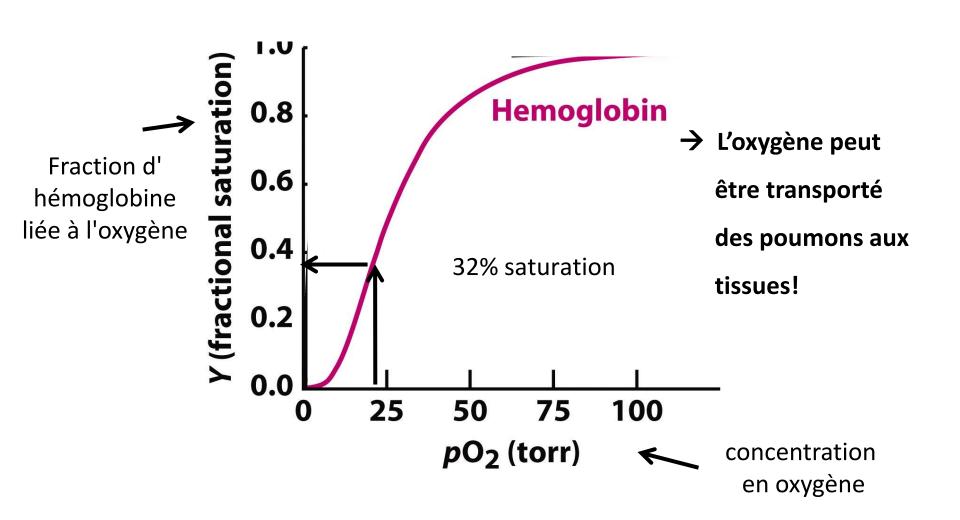


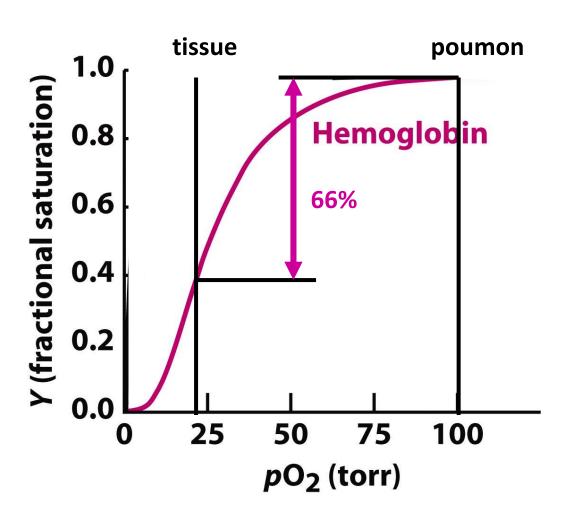
Est-ce que l'hémoglobine peut dissocier son oxygène dans les tissues?

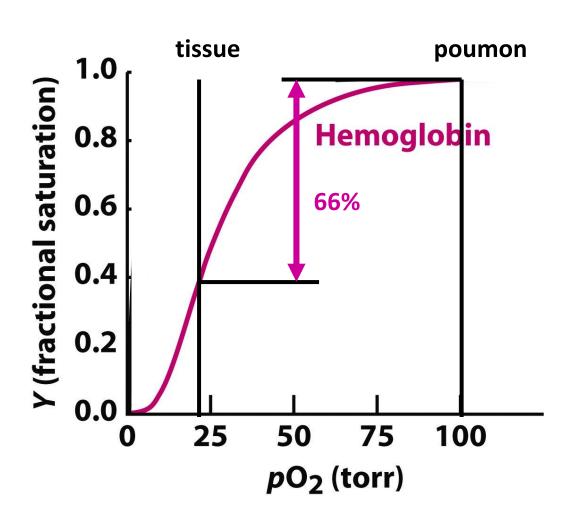
Concentration (ou pression) d'oxygène dans les tissues = 20 torr



Concentration (ou pression) d'oxygène dans les tissues = 20 torr

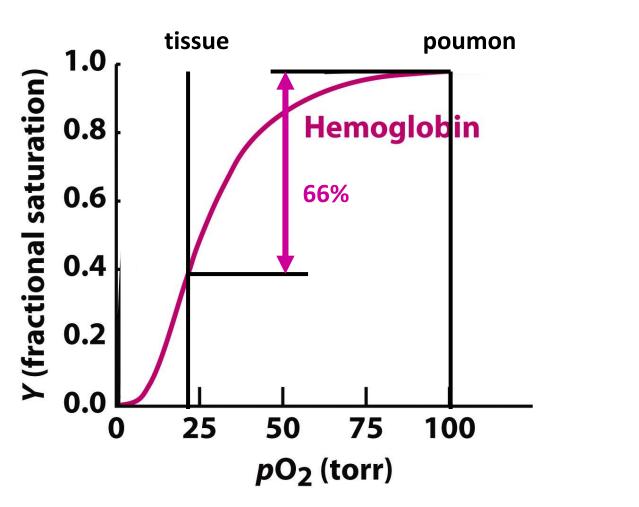






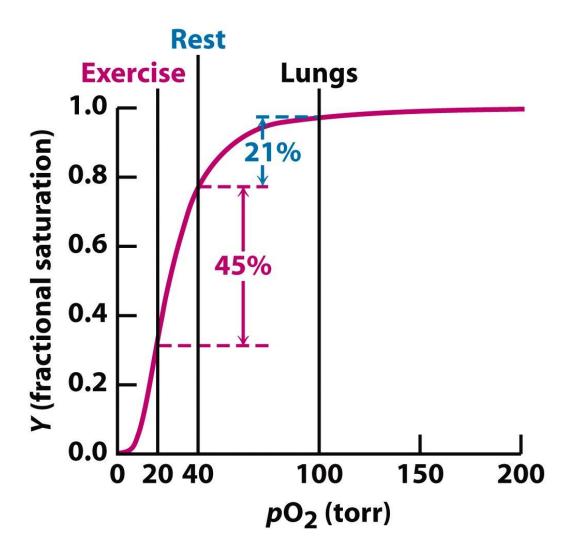
Combien de molécule d'oxygène peut être transporté par l'hémoglobine si la protéine circule une fois des poumons aux tissues?

Saturation de l'hémoglobine dans les poumons

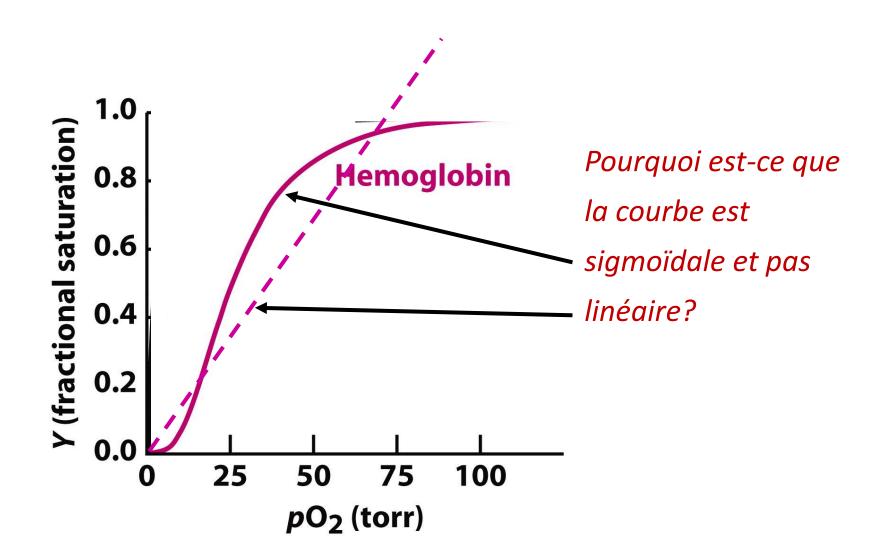


 $0.66 \times 4 = 2.66$

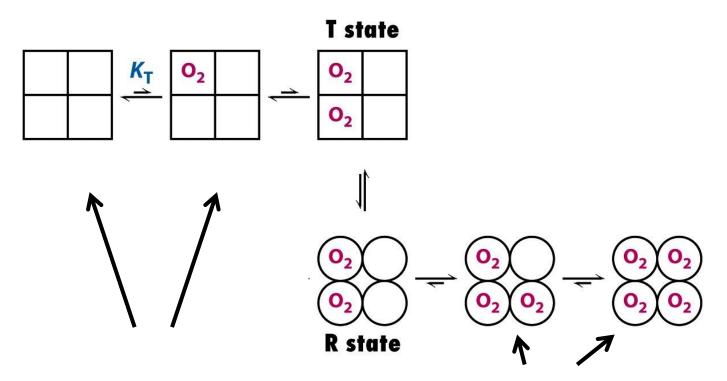
Plus d'oxygène est transporté pendant un exercice



Courbe sigmoidale



Le modèle concerté



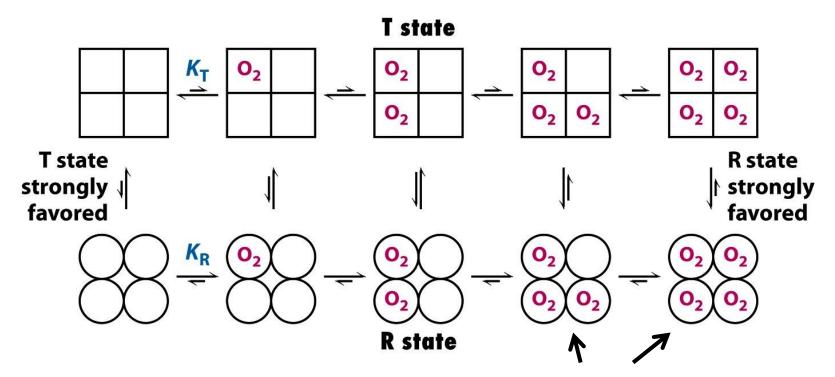
Absence d'oxygène

- La conformation T est favorisée
- Affinité basse pour l'oxygène

Présence d'oxygène

- La conformation R est favorisée
- Affinité forte pour l'oxygène

Le modèle concerté



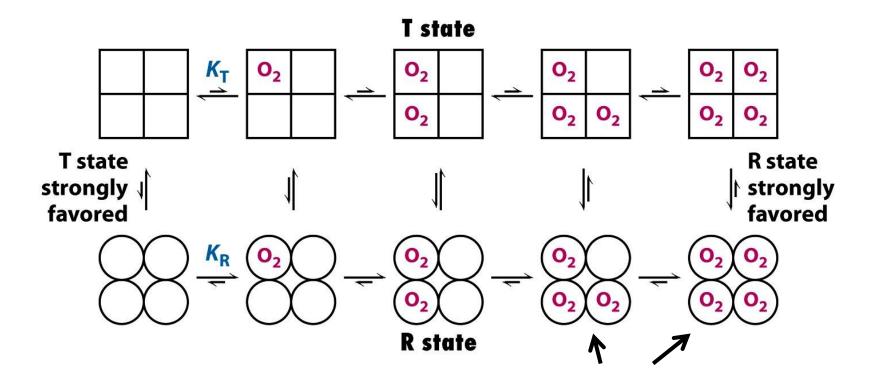
Absence d'oxygène

- La conformation T est favorisée
- Affinité basse pour l'oxygène

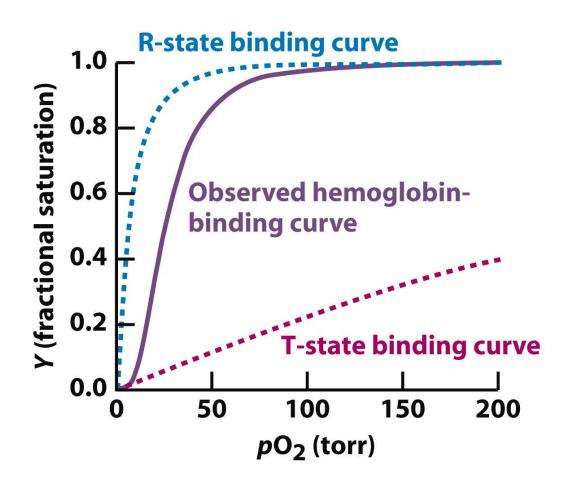
Présence d'oxygène

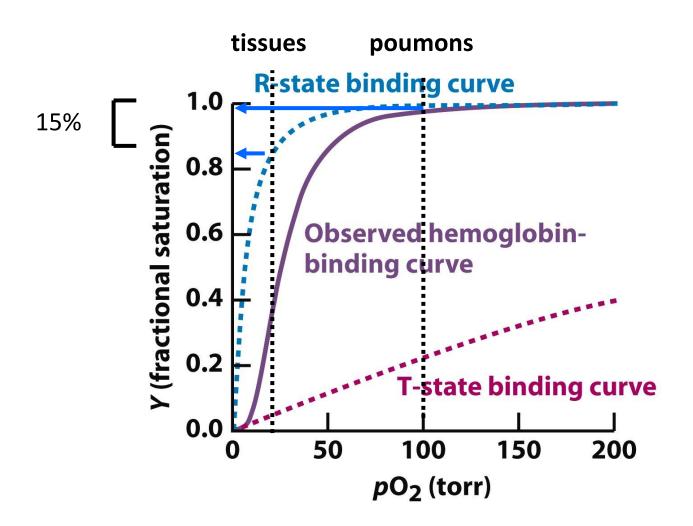
- La conformation R est favorisée
- Affinité forte pour l'oxygène

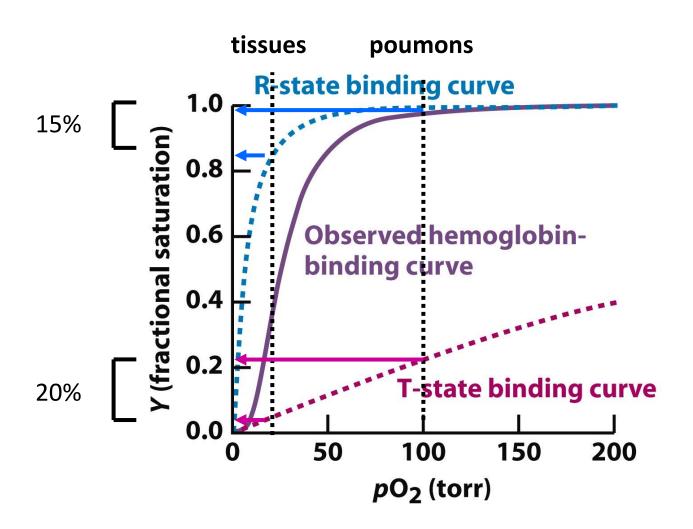
Le modèle concerté

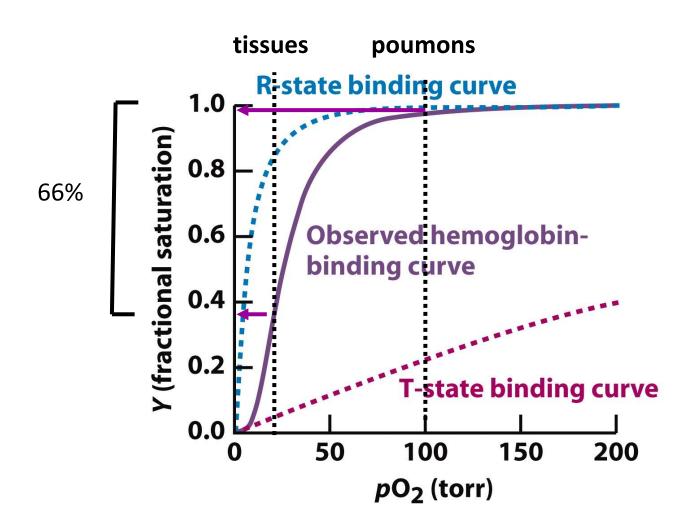


Pourquoi doit l'hémoglobine changer l'affinité pour 0₂?

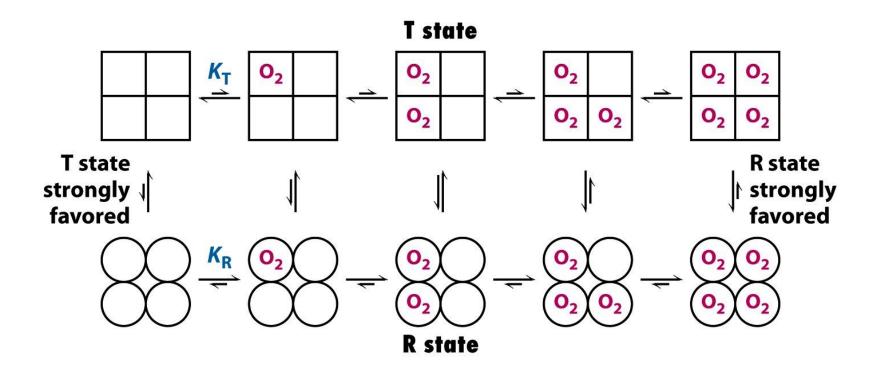








Changement de conformation T → R



Comment est-ce que l'hémoglobine peut changer sa conformation $(T \rightarrow R)$?

Les mécanismes moléculaires

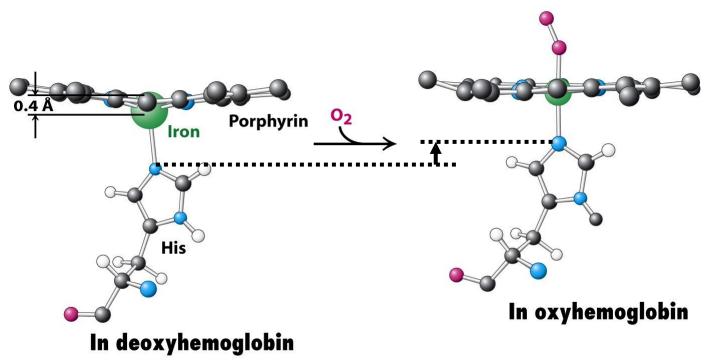


Figure 7-2

Biochemistry, Sixth Edition

© 2007 W. H. Freeman and Company

Les mécanismes moléculaires

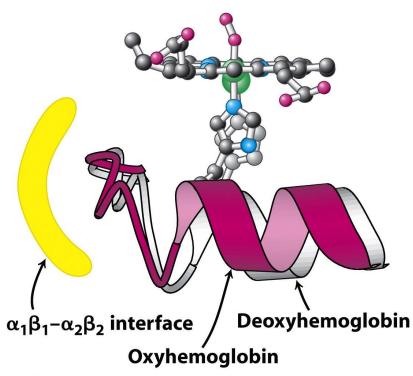


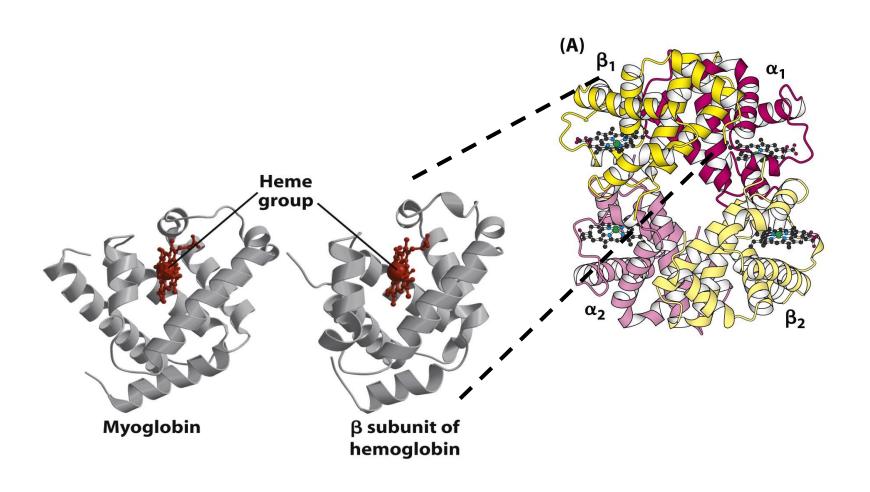
Figure 7-14

Biochemistry, Sixth Edition

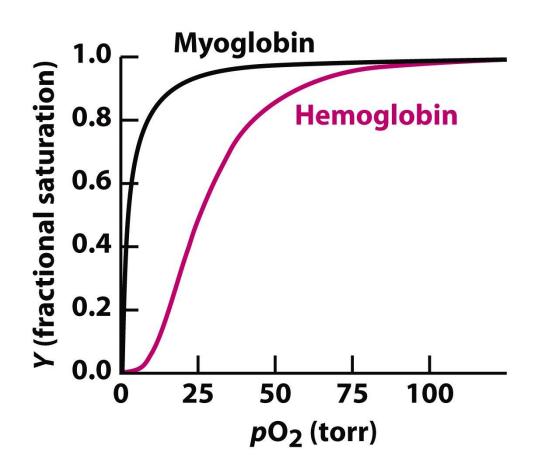
© 2007 W. H. Freeman and Company

- 1. L'atome de fer tire l'histidine
- 2. Le groupe carboxyle terminal de l'hélice α est positionné à l'interface entre les sous-unités d'hémoglobine
- Les changements de conformations sont transformés d'une sous-unité à l'autre

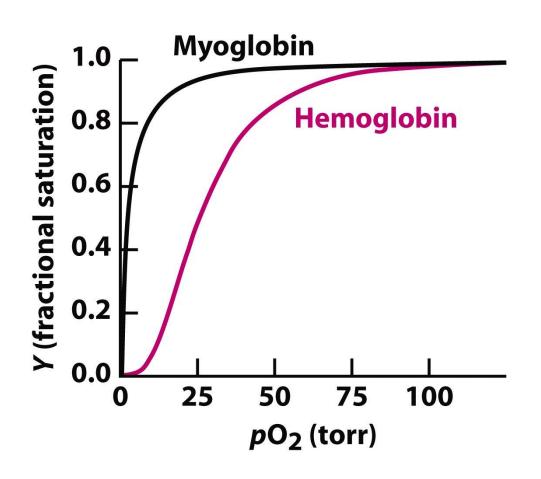
L'hémoglobine est un assemblage de 4 sous-unités de type myoglobine



Saturation de l'hémoglobine et de la myoglobine avec l'oxygène

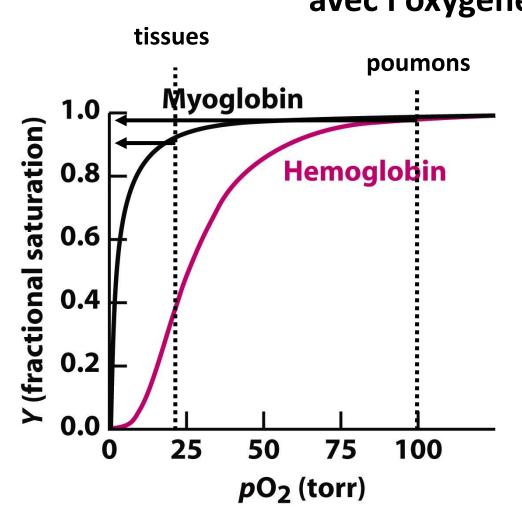


Saturation de l'hémoglobine et de la myoglobine avec l'oxygène



Est-ce que la myoglobine pourait aussi transporter l'oxygène des poumons aux tissues?

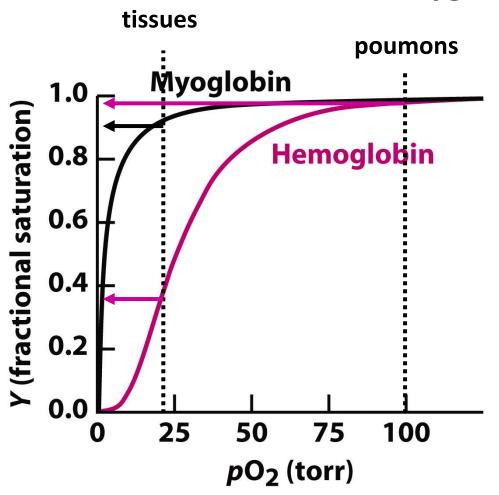
Saturation de l'hémoglobine et de la myoglobine avec l'oxygène



myoglobine:
98% dans les poumons
91% dans les tissues

Saturation de l'hémoglobine et de la myoglobine

avec l'oxygène



myoglobine:

98% dans les poumons 91% dans les tissues

hémoglobine:

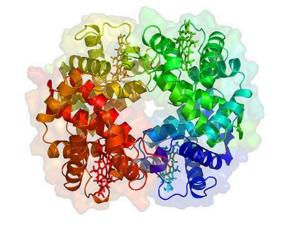
98% dans les poumons 32% dans les tissues

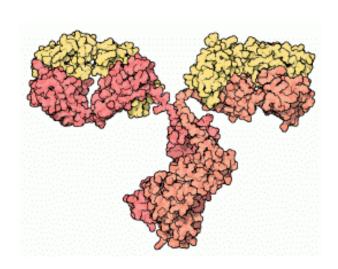
Leçon 8

- Hémoglobine (et myoglobine)
 - Structure
 - Fixation d'oxygène et interactions coopératives
- Mécanismes moléculaires pour la régulation de hémoglobine
- Mutations dans l'hémoglobine

Anticorps

- Fixation d'antigène
- Structure
- Régions variables

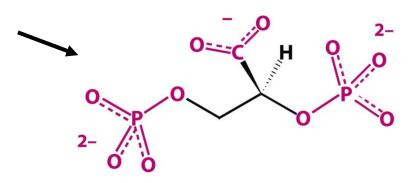




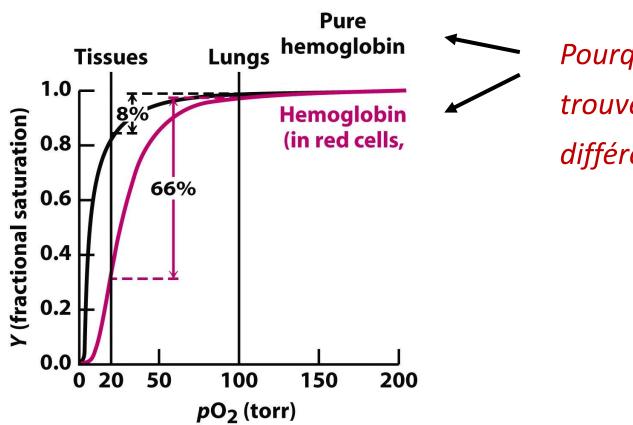
Mécanismes moléculaires pour la régulation de l'hémoglobine

4 mécanismes

- 2,3-bisphosphoglycerate
- pH (concentration de H+)
- Hémoglobine foetale
- CO₂



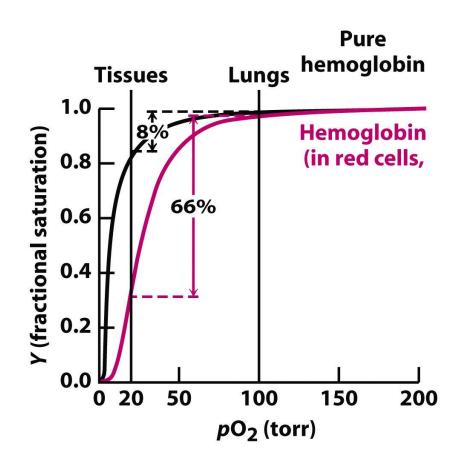
2,3-bisphosphoglycérate



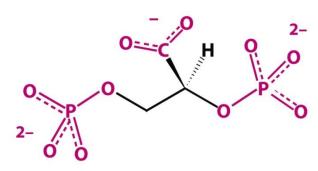
Pourquoi est-ce qu'on trouve une grande différence?

Figure 7-15
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

2,3-bisphosphoglycérate



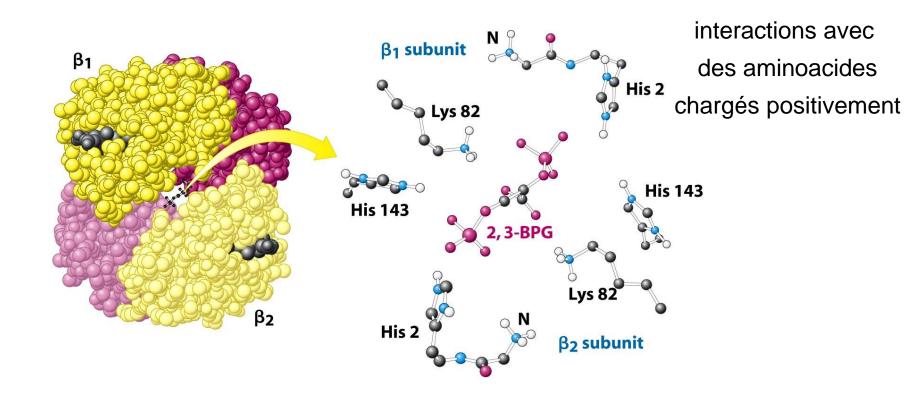
Il y a du 2,3-bisphosphoglycérate dans les globules rouges



2,3-Bisphosphoglycerate (2,3-BPG)

Comment est-ce que le 2,3-BPG peut changer l'affinité avec l'oxygène?

Les mécanismes moléculaires



- 2,3-BPG se place dans une poche au milieu du tetramère de l'hémoglobine (en état T)
- Le 2,3-BPG stabilise l'état T (qui a une affinité basse pour l'oxygène)

Mécanismes moléculaires pour la régulation de l'hémoglobine

4 mécanismes

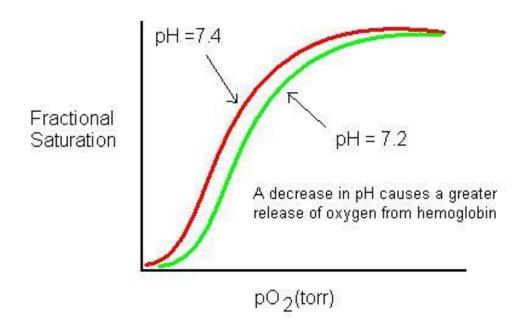
- 2,3-bisphosphoglycerate
- pH (concentration de H+)
- Hémoglobine foetale
- CO₂



pН

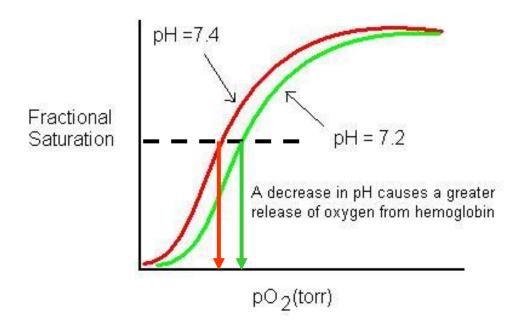
L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est différente à différent pH

Effect of pH on hemoglobin



L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est différente à différent pH

Effect of pH on hemoglobin

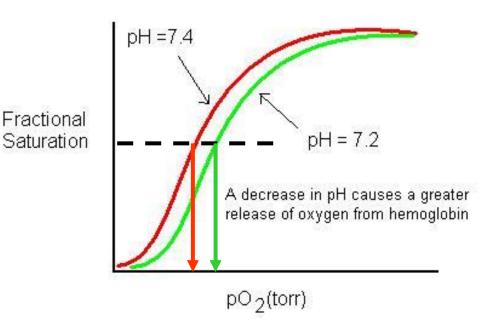


pH dans les poumons: 7.4

pH dans les tissues: 7.2

L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est différente à différent pH

Effect of pH on hemoglobin

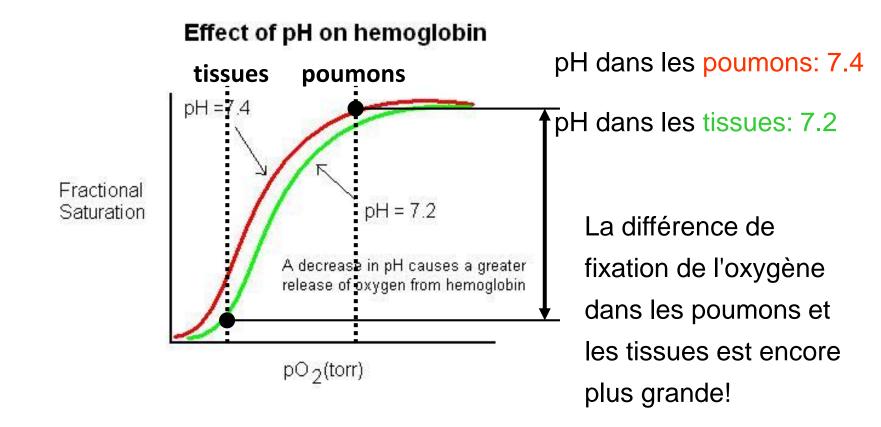


pH dans les poumons: 7.4

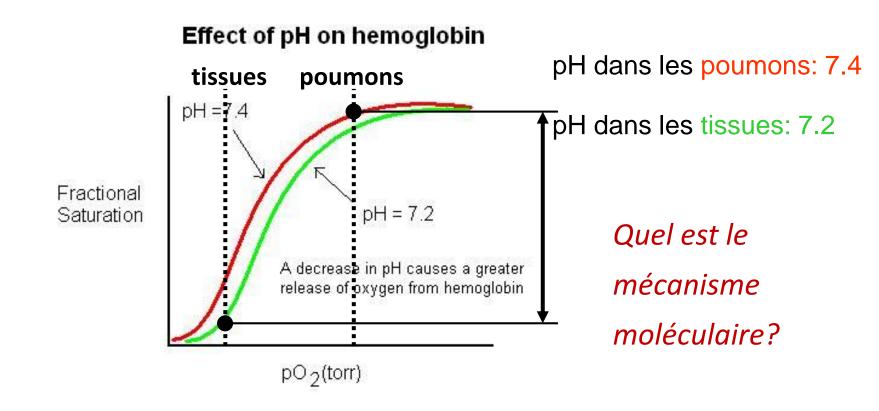
pH dans les tissues: 7.2

Est-ce que l'effet du pH est utile pour le transport d'oxygène?

L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est différente à différent pH



L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est différente à différent pH



Un pH différent peut changer l'état d'ionisation

Aspartic acid Glutamic acid

Aspartic acid Glutamic acid

Histidine

Cysteine

$$-s$$
 $-s$
 $-s$

Etat d'ionisation de l'histidine

Mécanisme moléculaire:

H⁺ provoque la libération d'oxygène

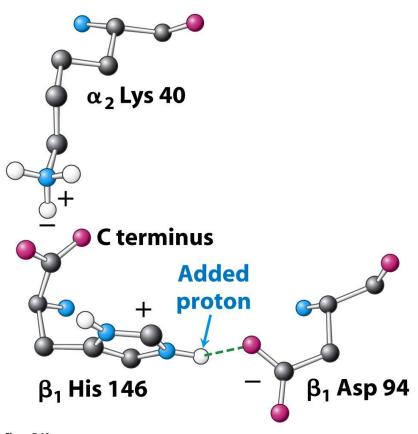


Figure 7-19
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Mécanismes moléculaires pour la régulation de l'hémoglobine

4 mécanismes

- 2,3-bisphosphoglycerate
- pH (concentration de H+)



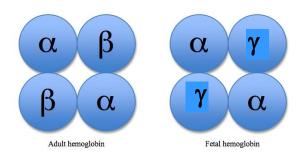
- Hémoglobine foetale
- CO₂



foetus

Hémoglobine fœtale et maternelle

L'hémoglobine fœtal a 2 unités α et 2 unités γ



hémoglobine hémoglobine adulte foetal

Hémoglobine fœtale et maternelle

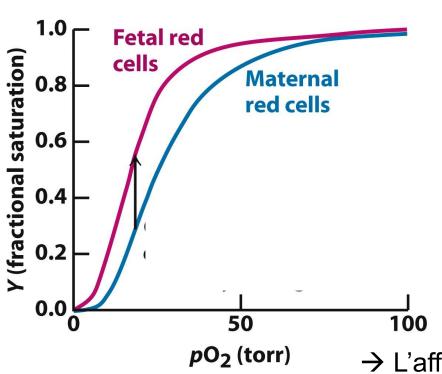
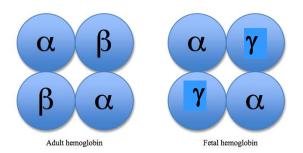


Figure 7-17 Biochemistry, Sixth Edition

© 2007 W. H. Freeman and Company

L'hémoglobine fœtal a 2 unités α et 2 unités γ



hémoglobine hémoglobine adulte foetal

→ L'affinité de l'hémoglobine foetale pour l'oxygène est plus haute que celle de l'hémoglobine adulte

Hémoglobine fœtale et maternelle

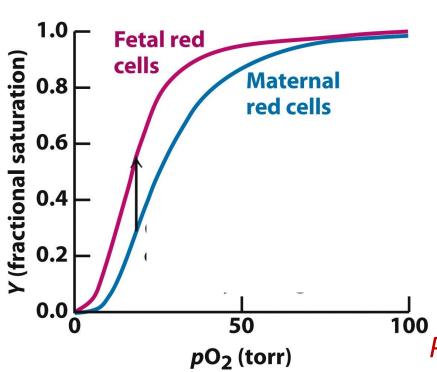
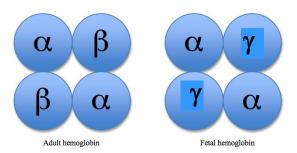


Figure 7-17

Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

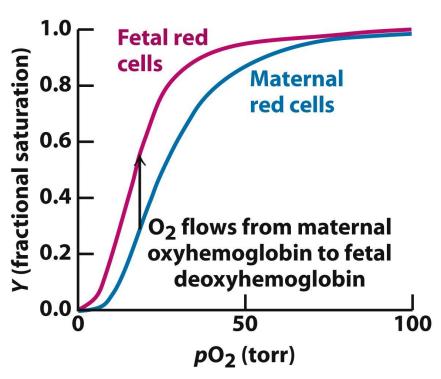
L'hémoglobine fœtal a 2 unités α et 2 unités γ



hémoglobine hémoglobine adulte foetal

Pourquoi est-ce que c'est utile que l'hémoglobine foetal a une affinité d'oxygène élevé?

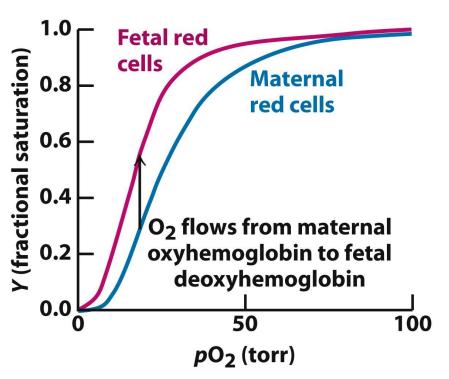
Hémoglobine fœtale et maternelle



→ L'oxygène est transporté
 de l'hémoglobine maternelle à
 l'hémoglobine foetale

Figure 7-17
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Hémoglobine fœtale et maternelle



 → L'oxygène est transporté de l'hémoglobine maternelle à l'hémoglobine foetale

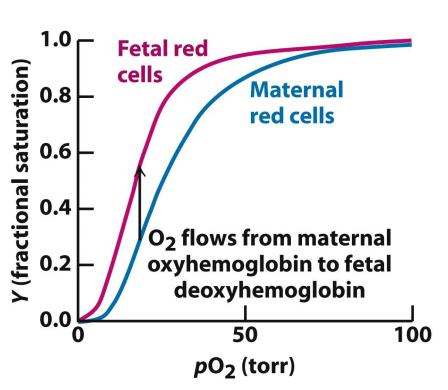
Quelles sont les différences entre les deux hémoglobines au niveau moléculaire?

Figure 7-17

Biochemistry, Sixth Edition

© 2007 W. H. Freeman and Company

Hémoglobine fœtale et maternelle



- La sous-unité γ a 72% d'aminoacides identiques avec la sous-unités β
- His 143 (sous-unités β) \rightarrow Ser 143 (sous-unités γ)
 - 2 charges positives sont enlevées du site qui fixe le 2,3-BPG
 - → L'affinité du HbF pour 2,3-BPG est diminuée
 - → L'affinité du HbF pour l'oxygène est augmentée

Mécanismes moléculaires pour la régulation de l'hémoglobine

4 mécanismes

- 2,3-bisphosphoglycerate
- pH (concentration de H+)
- Hémoglobine foeteaux



• CO₂

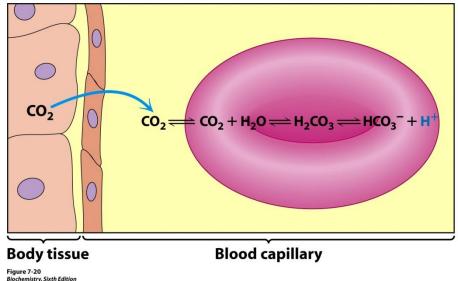
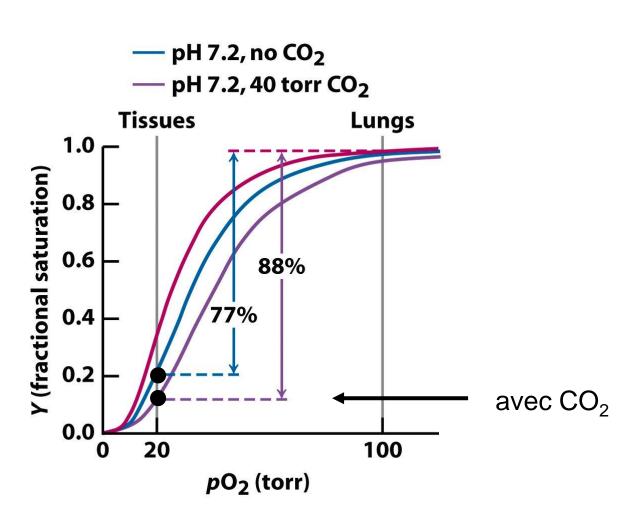


Figure 7-20

Biochemistry, Sixth Edition

© 2007 W.H. Freeman and Company

L'effet du CO₂ sur l'affinité de l'hémoglobine



Leçon 8

- Hémoglobine (et myoglobine)
 - Structure
 - Fixation d'oxygène et interactions coopératives
 - Mécanismes moléculaires pour la régulation de hémoglobine

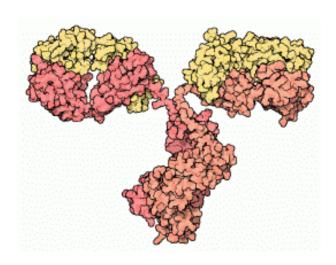


- Mutations dans l'hémoglobine

Anticorps

- Fixation d'antigène
- Structure
- Régions variables





Des mutations dans les gènes codant pour les sousunités de l'hémoglobine peuvent être responsables de maladies

L'anémie falciforme (sickle cell disease)



Figure 7-23

Biochemistry, Sixth Edition

2007 W. H. Freeman and Company

Thalassémie (β thalassemia)

L'anémie falciforme

Les protéines d'hémoglobine forment des fibres

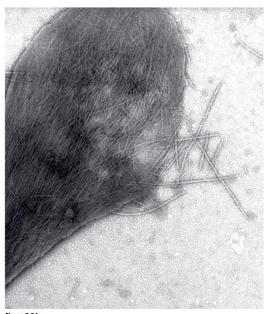
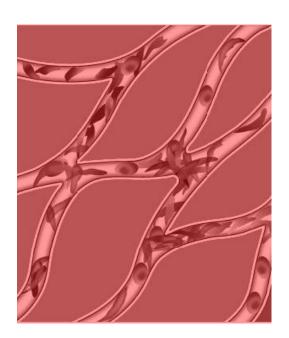


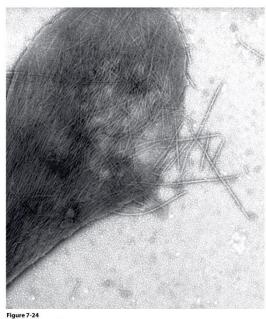
Figure 7-24
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company



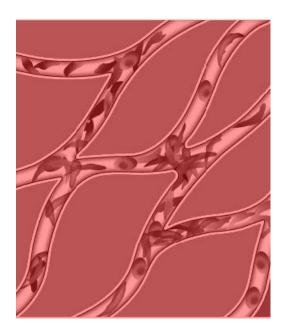
Pourquoi?

L'anémie falciforme

Les protéines d'hémoglobine forment des fibres







Des mutations augmentent l'hydrophobicité de l'hémoglobine

L'anémie falciforme

- Maladie génétique
- Mutation des sous-unités β de hémoglobine: Glu 6 \rightarrow Val 6

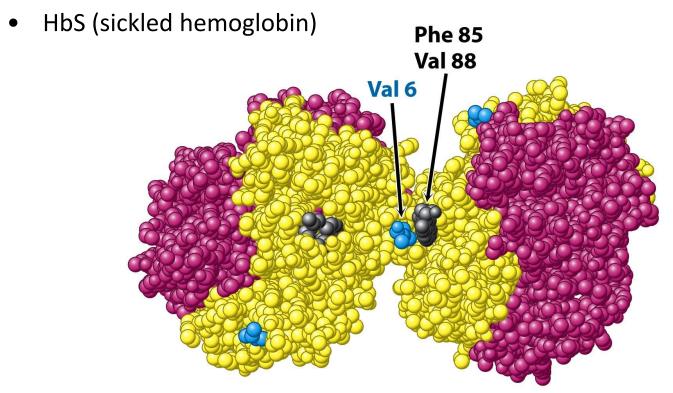


Figure 7-25

Biochemistry, Sixth Edition

© 2007 W.H.Freeman and Company

Population avec la mutation dans un allèle

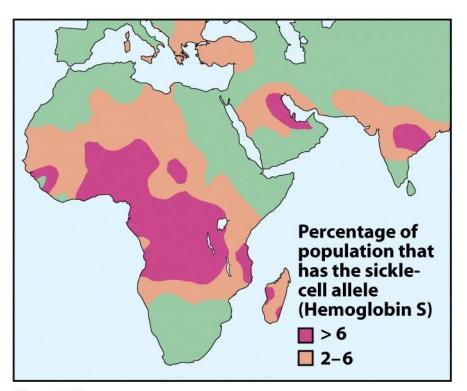
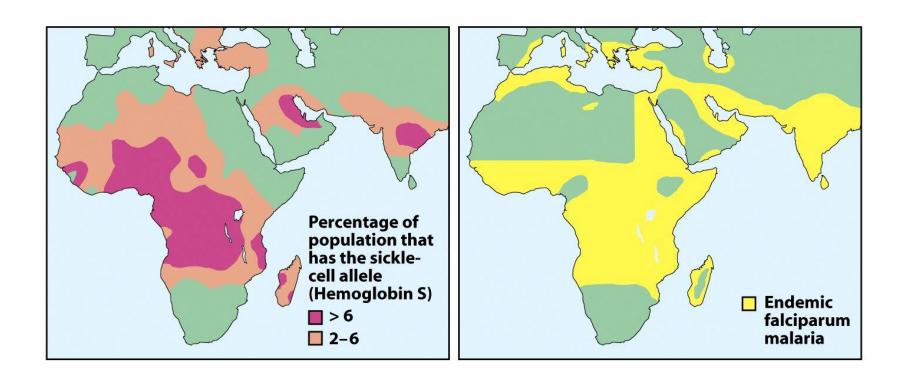


Figure 7-26
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Population avec la mutation dans un allèle



Les gens avec la mutation Glu 6 → Val 6 sont protégés patiellement d'une infection avec la malaria

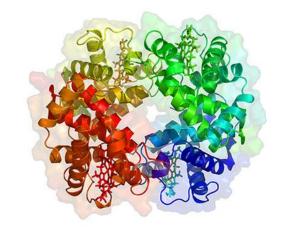
Leçon 8

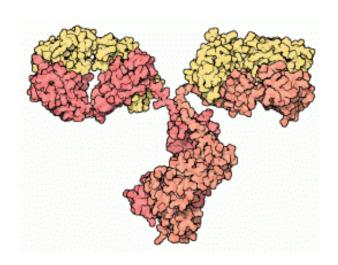
- Hémoglobine (et myoglobine)
 - Structure
 - Fixation d'oxygène et interactions coopératives
 - Mécanismes moléculaires pour la régulation de hémoglobine
 - Mutations dans l'hémoglobine



Anticorps

- Fixation d'antigène
- Structure
- Régions variables





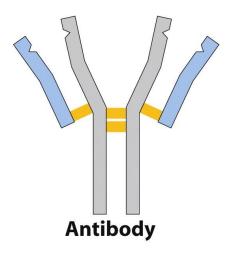
Structure et fonction des anticorps

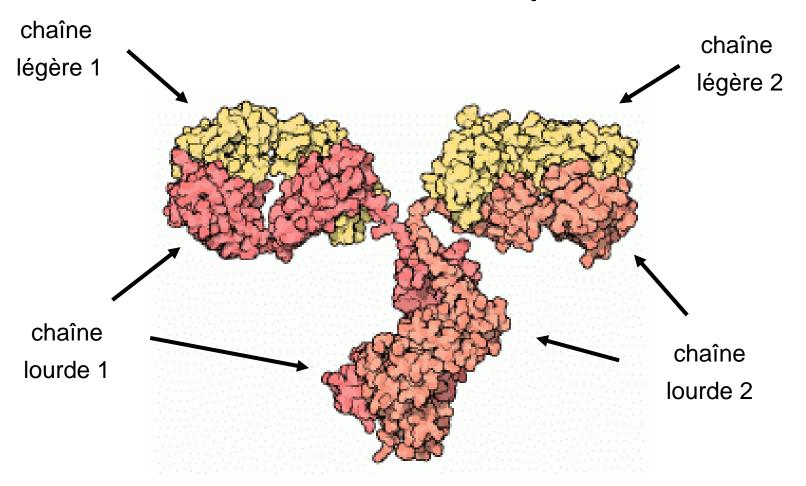
Quelle est la structure et la fonction des anticorps?

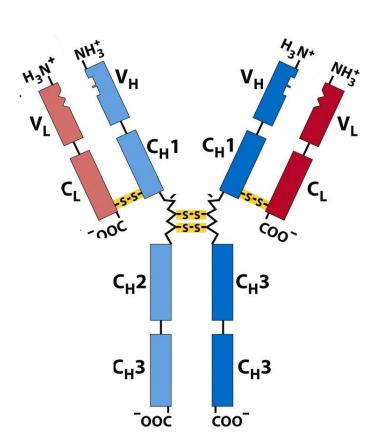
Structure et fonction des anticorps

- Structure de la forme ,Y'
- Se fixent sur la surface des agents infectieux
- Composant du système

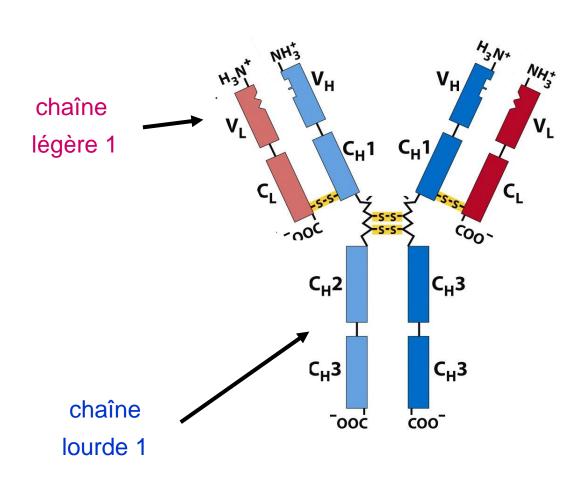
immunitaire

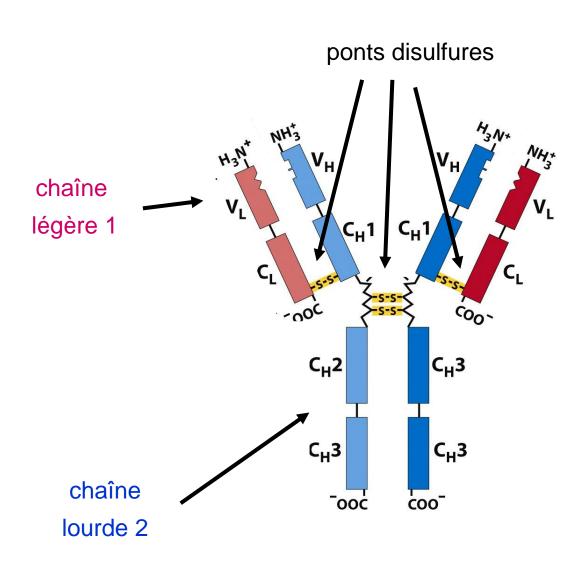


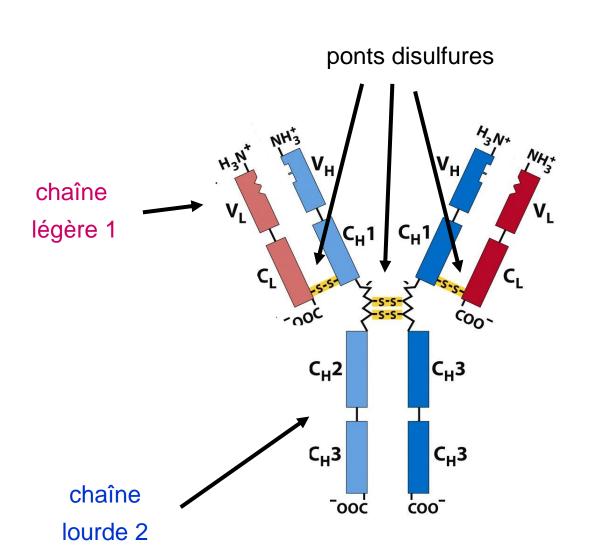




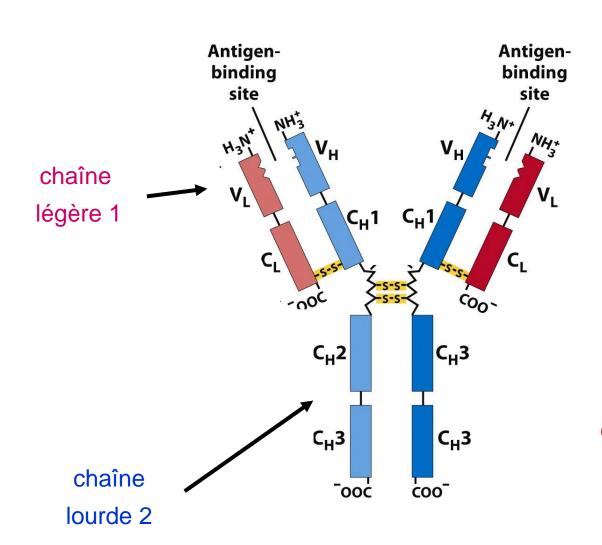
Quelles sont les chaînes lourdes et légères?





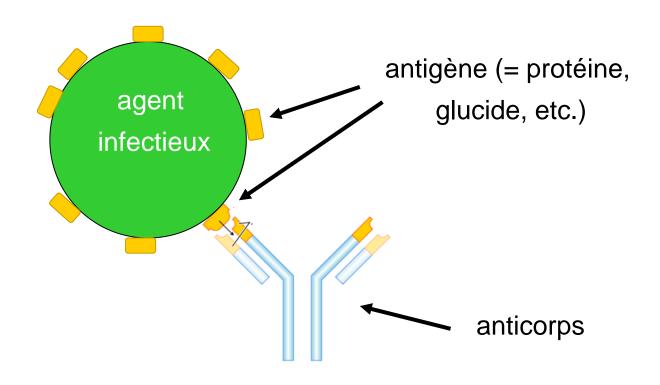


Quelles régions peuvent fixer les agents infectieux?



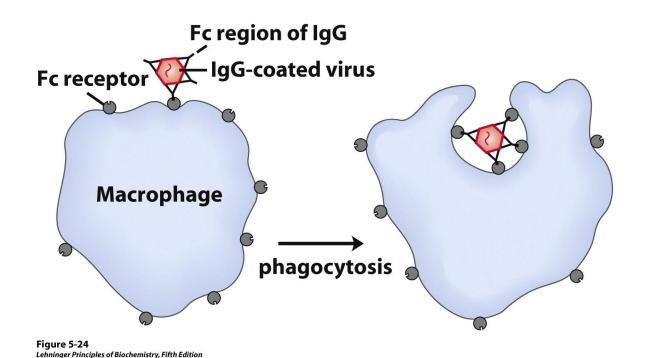
Quelles régions peuvent fixer les agents infectieux?

Fonction des anticorps



Les anticorps peuvent se fixer sur des antigènes spécifiques présents sur les agents infectieux.

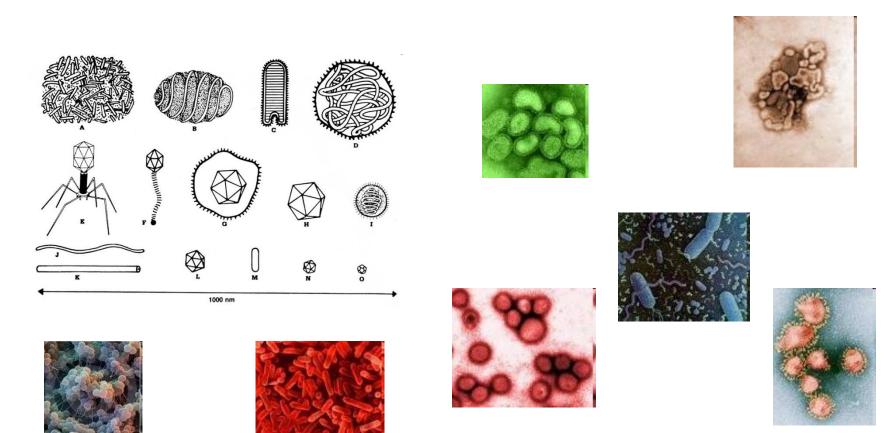
Fonction des anticorps



Les anticorps fixés sont reconnus par le système immunitaire qui élimine les agents infectieux.

© 2008 W. H. Freeman and Company

Plusieurs agents infectieux



Comment le système immunitaire peut générer des anticorps contre tous les agents infectieux différents?

Leçon 8

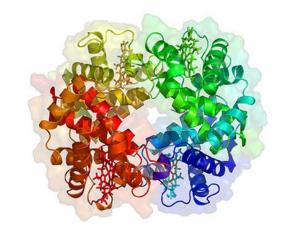
- Hémoglobine (et myoglobine)
 - Structure
 - Fixation d'oxygène et interactions coopératives
 - Mécanismes moléculaires pour la régulation de hémoglobine
 - Mutations dans l'hémoglobine

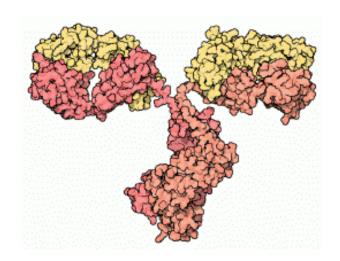
Anticorps

- Fixation d'antigène
- Structure

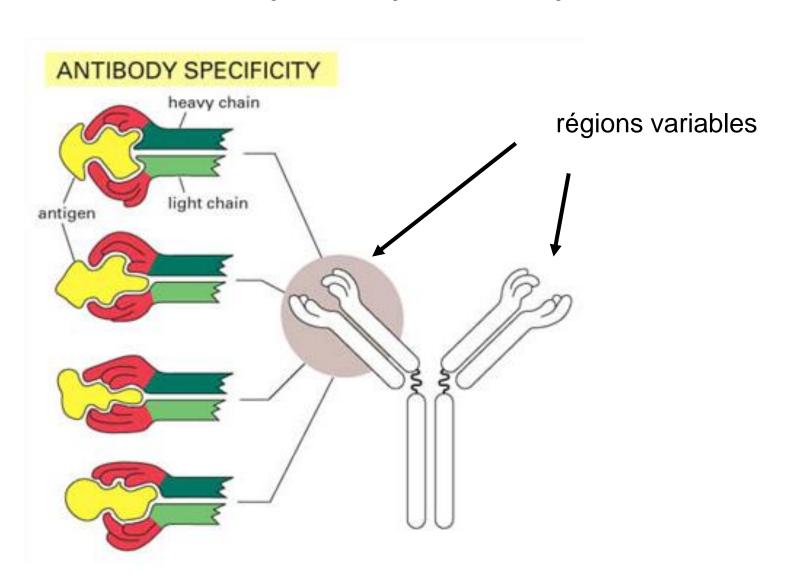


- Régions variables

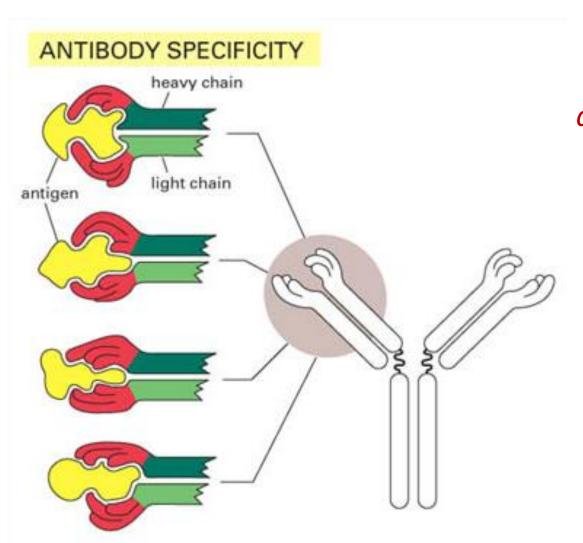




Anticorps avec plusieurs specificités



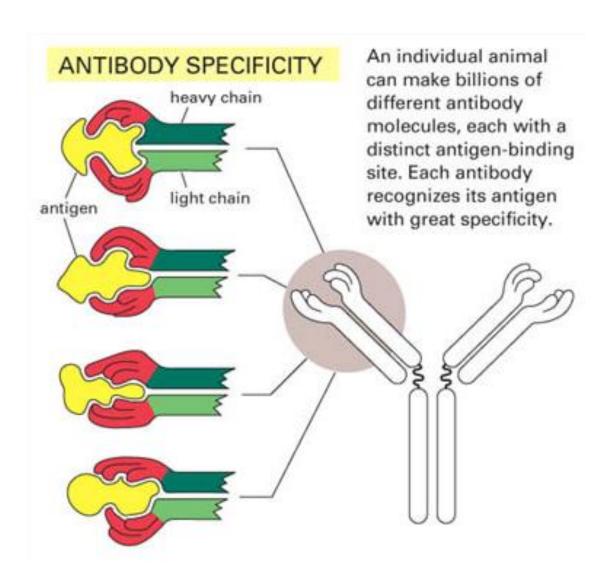
Anticorps avec plusieurs specificités



Combien d'anticorps différent est-ce qu'il y a dans un humain?

- < 1000 ?
- 1000-1'000'000 ?
- > 1'000'000 ?

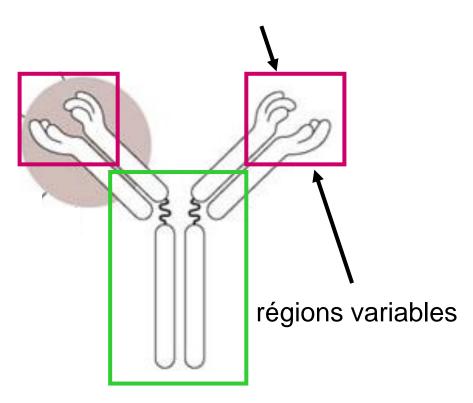
Anticorps avec plusieurs specificités



Environ 10 milliards (10¹⁰!) d'anticorps différents sont générés dans un humain.

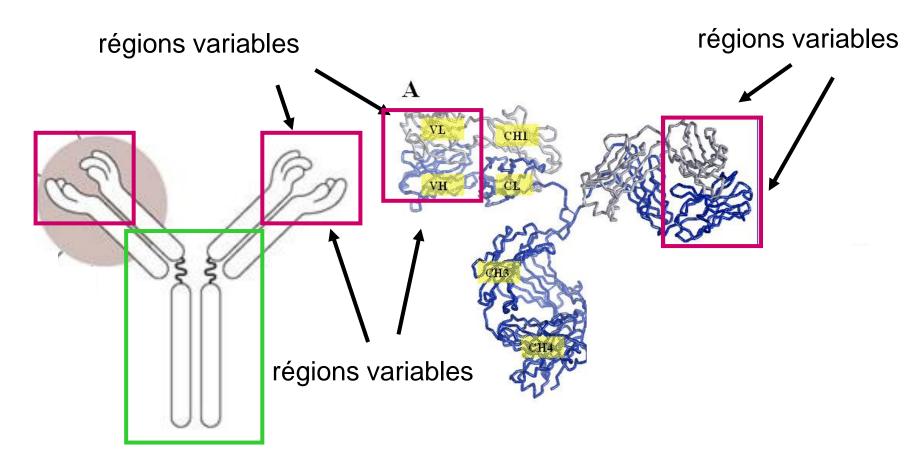
Régions variables et constantes des anticorps

régions variables



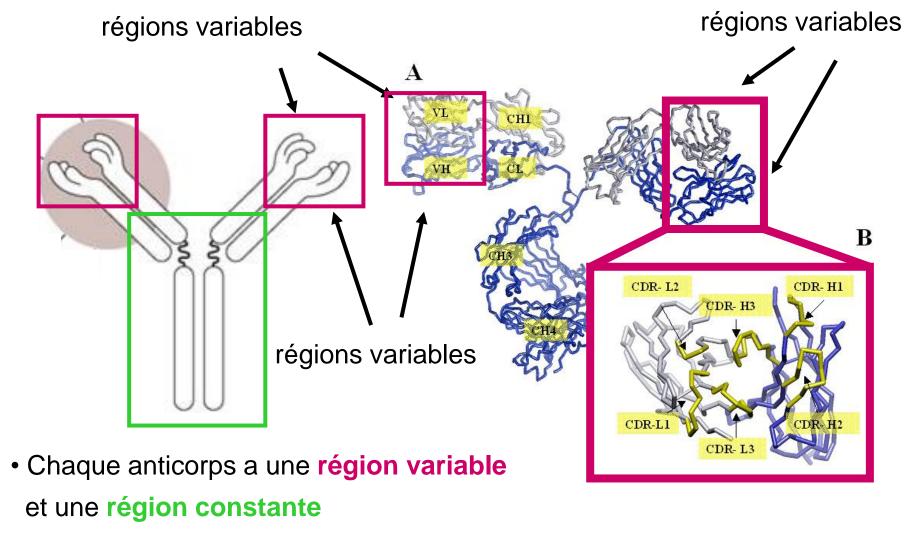
 Chaque anticorps a une région variable et une région constante

Régions variables et constantes des anticorps

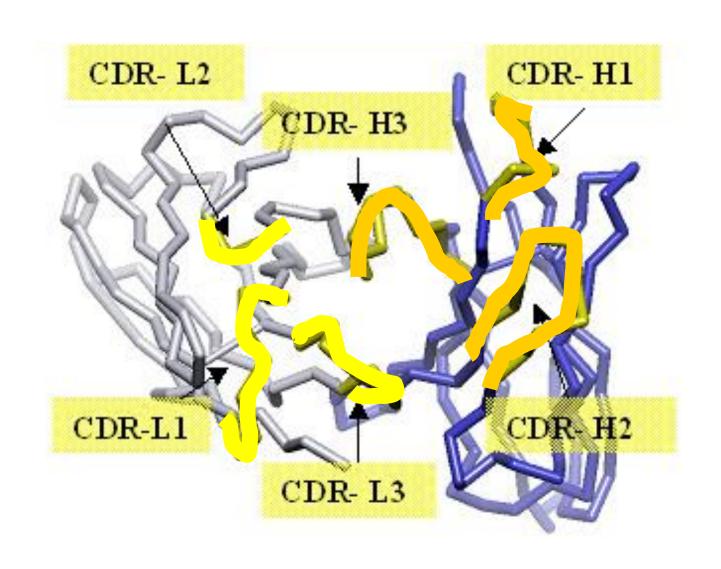


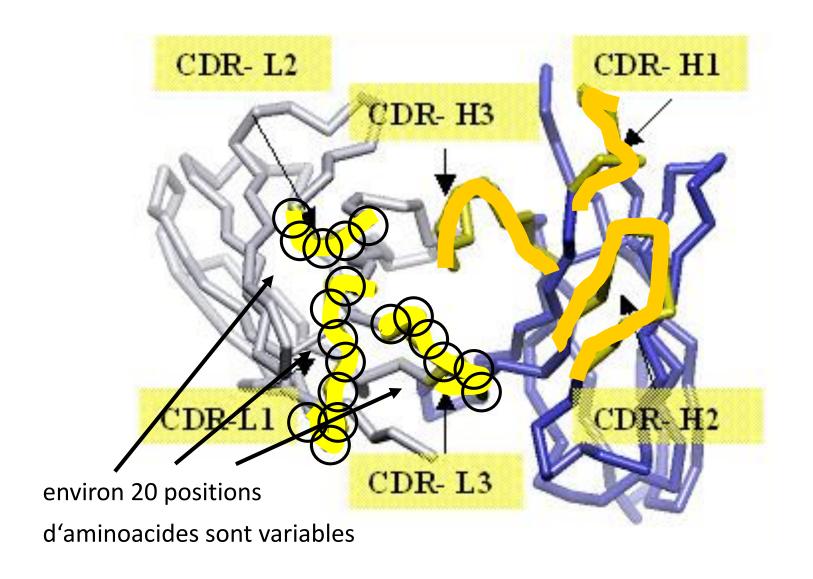
 Chaque anticorps a une région variable et une région constante

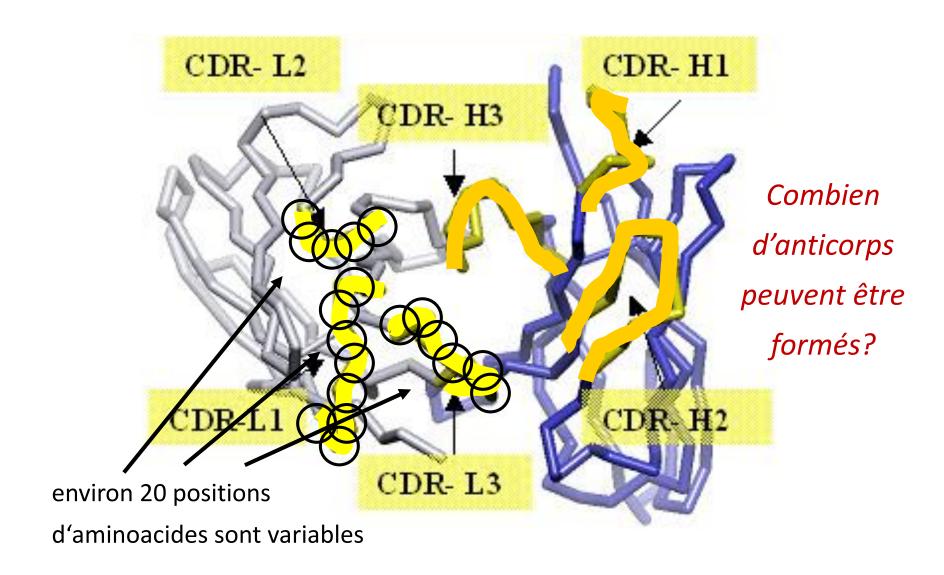
Régions variables et constantes des anticorps

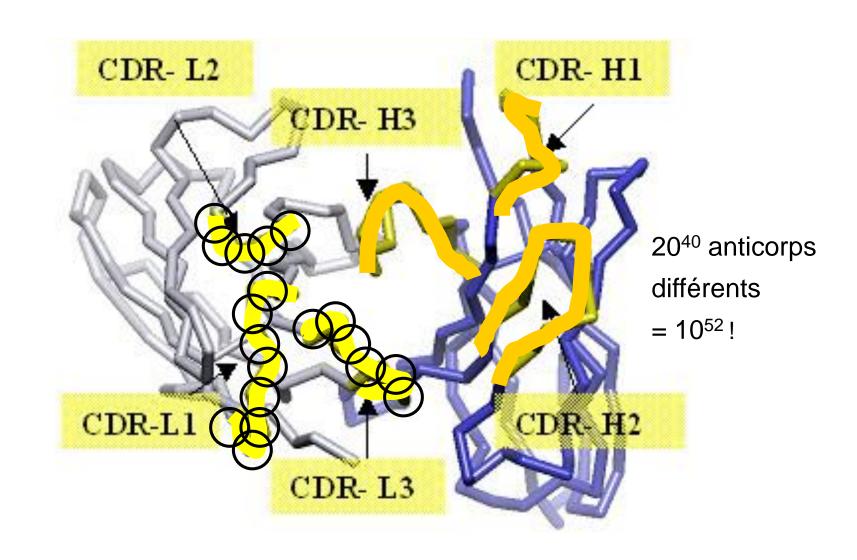


Chaque région variable a 3 boucles de peptides variables



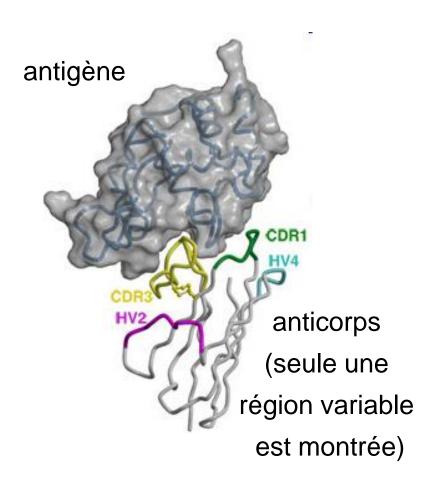






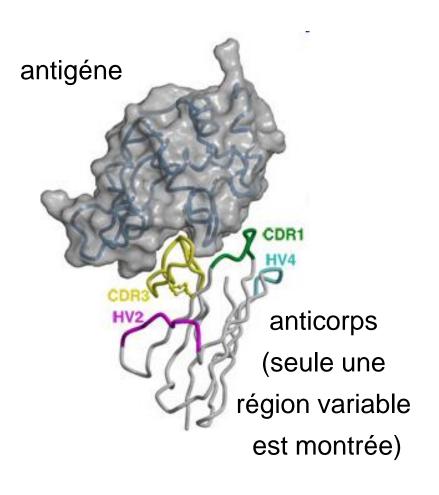
Interaction complémentaire

Exemple 1:



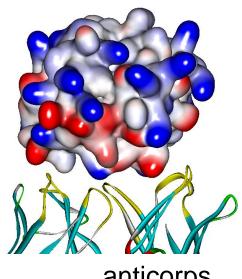
Interaction complémentaire

Exemple 1:



Exemple 2:

antigène



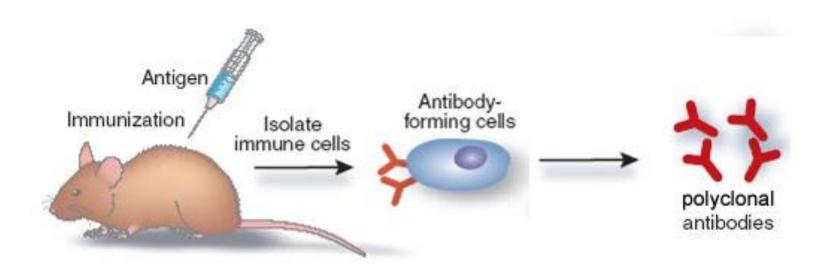
anticorps

(seule la partie supérieure des deux régions variables est montrée)

Production d'anticorps dans les animaux

Comment peut-on produire des anticorps?

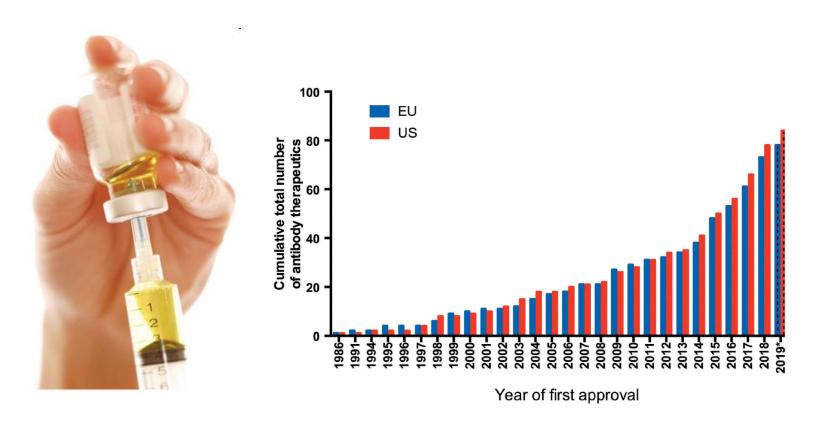
Production d'anticorps dans les animaux



- Un antigène est injecté dans un animal (souris, lapin, etc.)
- Le système immunitaire développe des cellules B qui produisent des anticorps

Applications des anticorps

- Recherche: détection de protéines (discuté en leçon 3):
- Médicaments: ligands très spécifiques et puissants

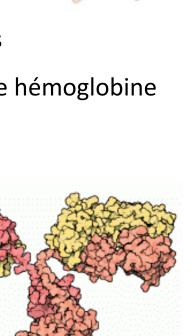


Leçon 8

- Hémoglobine (et myoglobine)
 - Structure
 - Fixation d'oxygène et interactions coopératives
 - Mécanismes moléculaires pour la régulation de hémoglobine
 - Mutations dans l'hémoglobine

Anticorps

- Fixation d'antigène
- Structure
- Régions variables



Question 1

Quelques acides aminés ont plusieurs codons \rightarrow La séquence de DNA peut changer sans changer la séquence de la protéine ('mutations silences').

Question 2

Information de la structure (même structure tertiaire) \rightarrow On peut dire que les deux protéines sont évolutivement apparentées avec une grande probabilité.

Question 3

Nombre acide aminés: 255

Pourcentage d'identité dans l'alignement: 45%

```
GENE ID: 7167 TPI1 | triosephosphate isomerase 1 [Homo sapiens]
(Over 10 PubMed links)
Score = 193 bits (491), Expect = 4e-49, Method: Compositional matrix adjust.
Identities = 113/250 (45%), Positives = 148/250 (59%), Gaps = 6/250 (2%)
           RHPLVMGNWKLNGSRHMVHELVSNLRKELAGVAGCAVAIAPPEMYIDMAKREAEGSHIML 61
Query 2
           R V GNWK+NG + + EL+ L
                                        A V APP YID A+++ I +
Sbjct 5
           RKFFVGGNWKMNGRKOSLGELIGTLNAAKV-PADTEVVCAPPTAYIDFAROKLD-PKIAV 62
           GAQNVDLNLSGAFTGETSAAMLKDIGAQYIIIGHSERRTYHKESDELIAKKFAVLKEQGL 121
Query 62
           AON
                    +GAFTGE S M+KD GA ++++GHSERR
                                                   ESDELI +K A
Sbjct 63 AAQNCYKVINGAFIGEISPGMIKDCGATWVVLGHSERRHVFGESDELIGQKVAHALAEGL 122
Query 122 TPVLCIGETEAENEAGKTEEVCARQIDAVLKTQGAAAFEGAVIAYEPVWAIGTGKSATPA 181
             + CIGE
                     E EAG TE+V
                                           A +
                                                  V+AYEPVWAIGTGK+ATP
Sbjct 123 GVIACIGEKLDEREAGITEKVVFEQTKVI--ADNAKDWSKVVLAYEPVWAIGTGKTATPQ 180
Query 182 QAQAVHKFIRDHI-AKVDANIAEQVIIQYGGSVNASNAAELFAQPDIDGALVGGASLKAD
           QAQ VH+ +R + + V +A+ I YGGSV + EL +QPD+DG LVGGASLK +
Sbjct 181 QAQEVHEKLRGWLKSNVSDAVAQSTRIIYGGSVTGATCKELASQPDVDGFLVGGASLKPE 240
Query 241 AFAVIVKAAE 250
            F I+ A +
Sbjct 241 -FVDIINAKQ 249
```

Question 4

20⁸ peptides

Moyenne poids moléculaire d'une acide aminé: 110 Da

Moyenne poids moléculaire d'un peptide de 8 acide aminés: 880 Da

37.5 pg

Question 5

	С	S	Т	Р	Α	G	N	D	Е	Q	Н	R	K	M	I	L	٧	F	Υ	W	
С	9																				С
S	-1	4																			S
Т	-1	1	5																		Т
Р	-3	-1	-1	7																	Р
Α	0	1	0	-1	4																Α
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
Е	-4	0	-1	-1	-1	-2	0	2	5												E
Q	-3	0	-1	-1	-1	-2	0	0	2	5											Q
Н	-3	-1	-2	-2	-2	-2	1	-1	0	0	8										Н
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	7	-3	-2	-3	-2	0	-2	-1	-1	5							M
1_	-1	-2	-1	-3	1	-4	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	1	4						1
L	-1	-2	-1	-3	7	-4	-3	-4	-3	-2	-3	-2	-2	2	2	4					L
٧	-1	-2	0	-2	0	-3	-3	-3	-2	-2	-3	-3	-2	1	3	1	4				٧
F	-2	-2	-2	-4	-2	-3	-3	-3	-3	-3	-1	-3	-3	0	0	0	-1	6			F
Υ	-2	-2	-2	-3	-2	-3	-2	-3	-2	-1	2	-2	-2	-1	-1	-1	-1	3	7		Υ
W	-2	-3	-2	-4	-3	-2	-4	-4	-3	-2	-2	-3	-3	-1	-3	-2	-3	1	2	11	W

Glutamate: aspartate, glutamine, lysine

Asparagine: serine, aspartate, histidine

Tyrosine: histidine, phenylalanine, tryptophane