

Cours Biochimie I

Leçon 2 : Composition et Structure des Protéines



| Leçon | Subject | Page en Stryer |
|-------|---|---|
| 1 | Introduction en biochimie / classes de biomolécules / aminoacides | 4-17 (1.2, 1.3), 25-40 (2.1, 2.2) |
| 2 | Composition et structure des protéines | 40-59 (2.3-2.6) |
| 3 | Exploration des protéines et des protéomes | 65-90 (3.1-3.3), 93-101 (3.5, 3.6) |
| 4 | Structure de la DNA et RNA | 107-119 (4.1-4.3) |
| 5 | Explorer les gènes et les génomes | 134-144 (5.1, 5.2 premières 3 pages) |
| 6 | Synthèse des protéines / expression recombinante | 117-119 (4.3), 119-127 (4.4), 142-148 (5.2) |

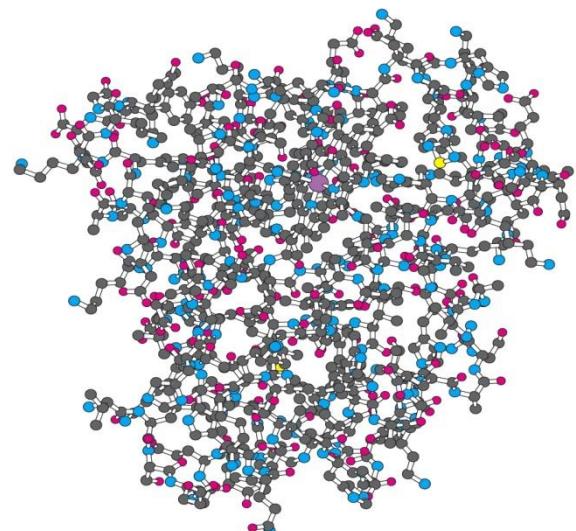
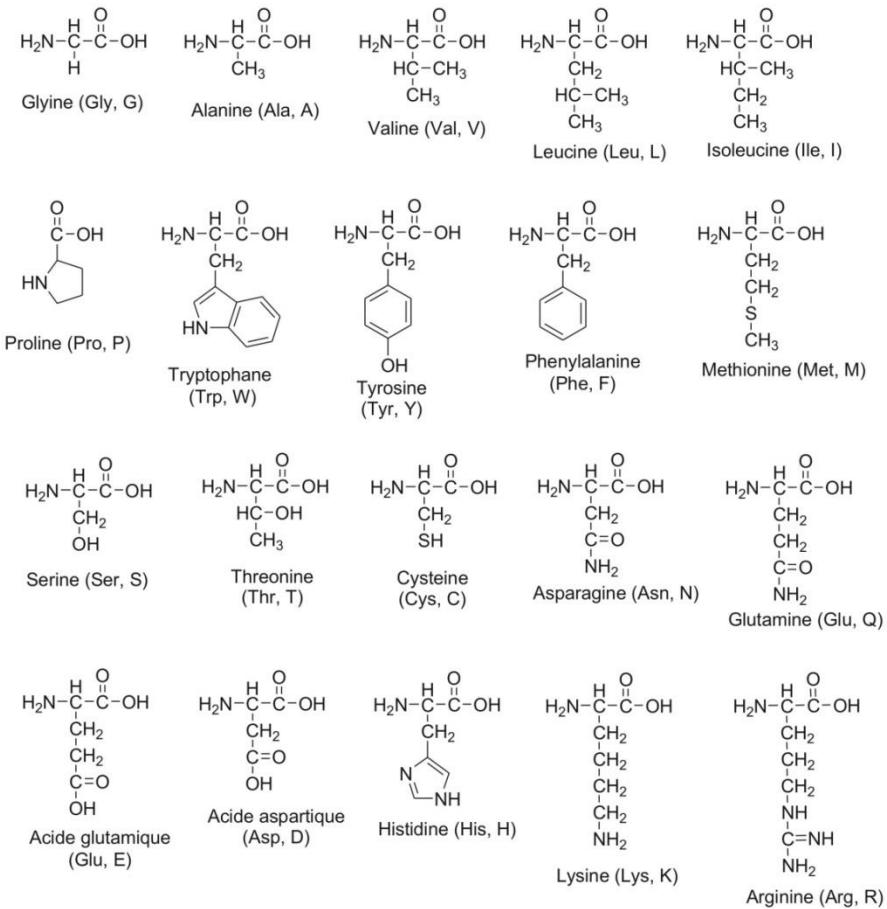
Christian Heinis

christian.heinis@epfl.ch, BCH 5305

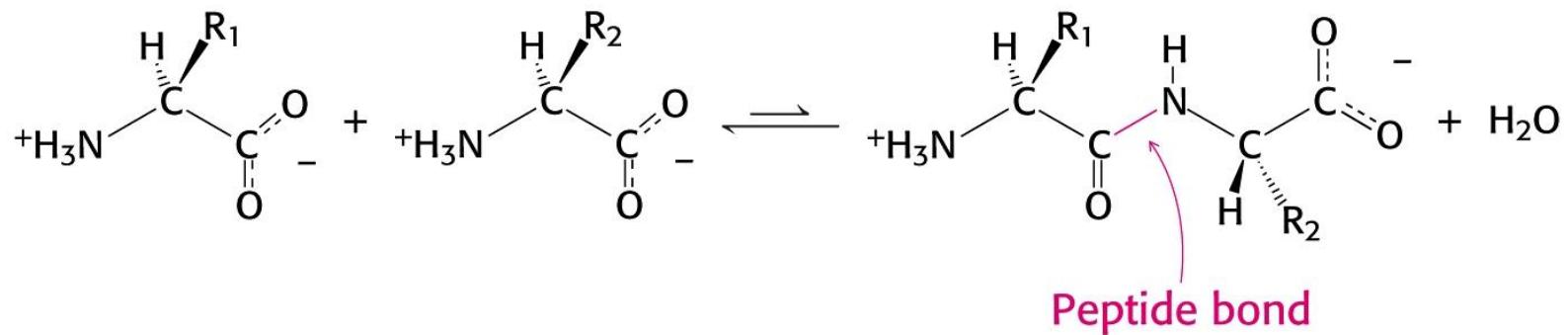
Leçon 2

- Liaisons peptidiques
- Organisation des protéines
 - structure primaire
 - structure secondaire
 - structure tertiaire
 - structure quaternaire

20 acides aminés



Liaison peptidique



- La biosynthèse des liaisons peptidiques nécessite de l'énergie
- Les liaisons peptidiques sont très stables (durée de vie = 1000 ans!)

Une chaîne polypeptidique a une polarité

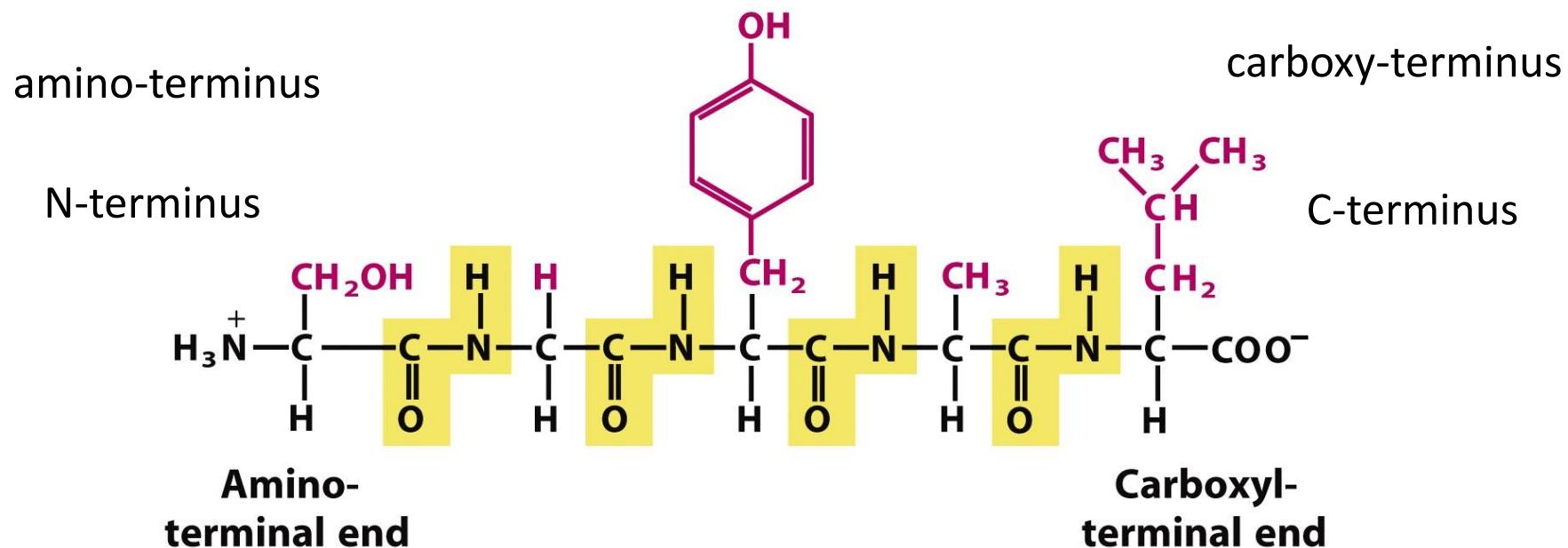


Figure 3-14
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

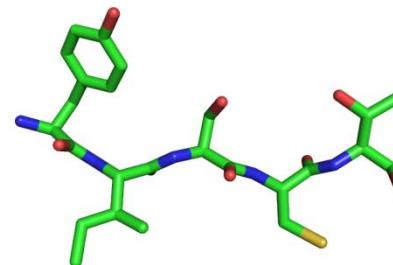
$\text{N} \rightarrow \text{C}$

Exemple: ${}^{\text{N}}\text{SGYAL}{}^{\text{C}}$

Peptide et protéine

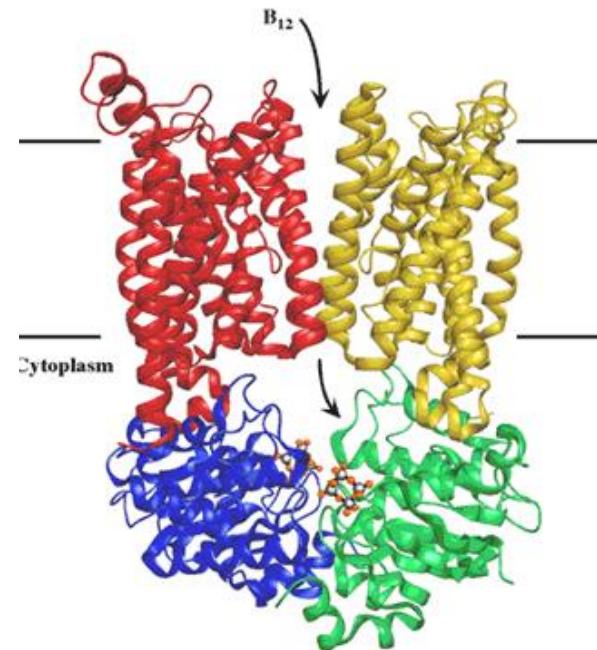
- Peptide:

< 50 aminoacides

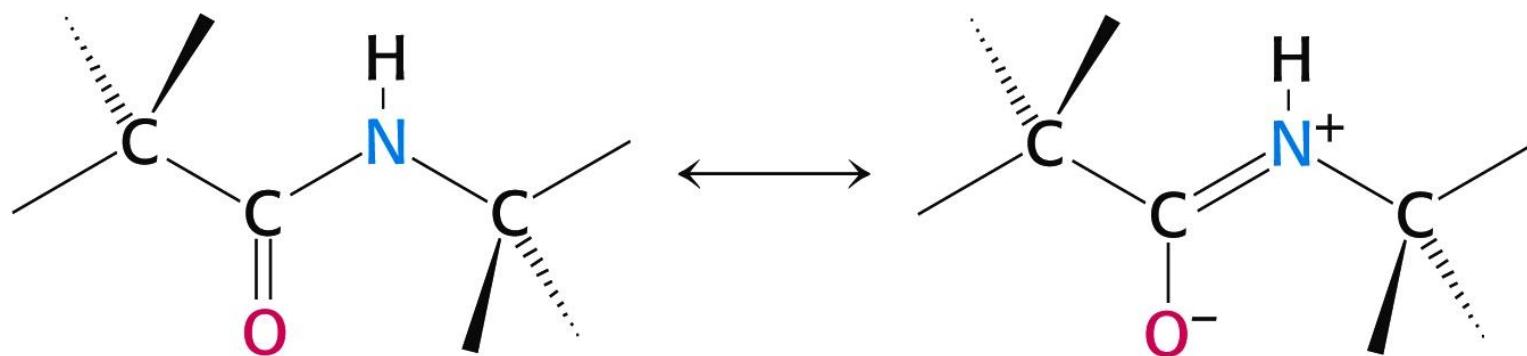


- Protéine:

50 – 2000 aminoacides



Structure de résonance



Peptide bond resonance structures

→ La liaison peptidique a un caractère de **double liaison**

Quelle est la conséquence de la double liaison pour la structure de la chaîne polypeptidique?

La liaison amide empêche la rotation

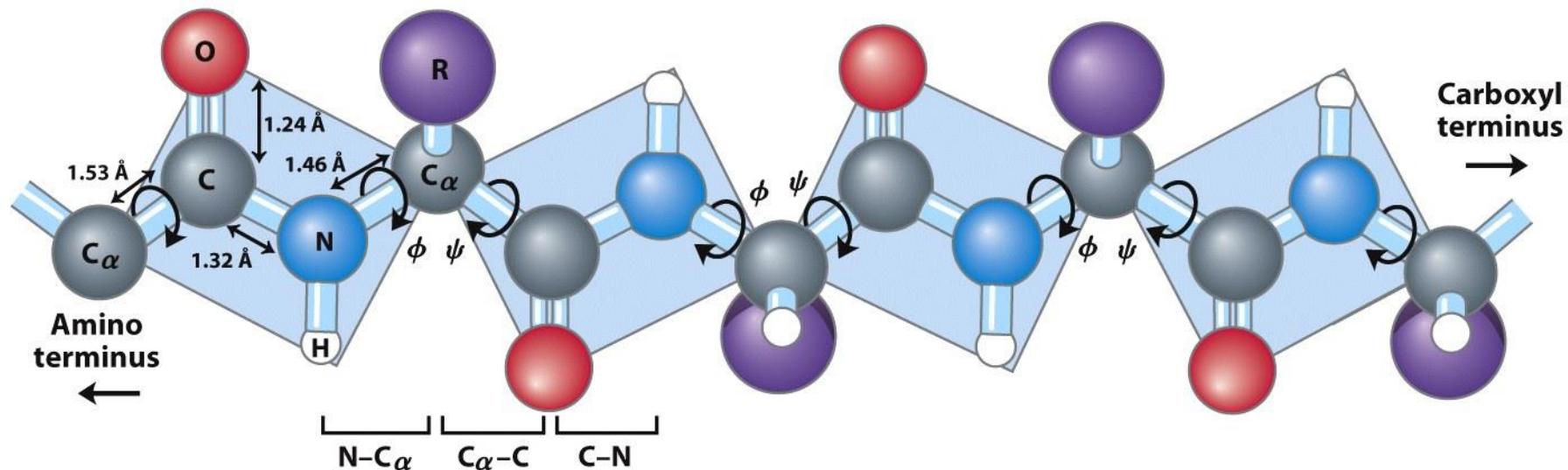


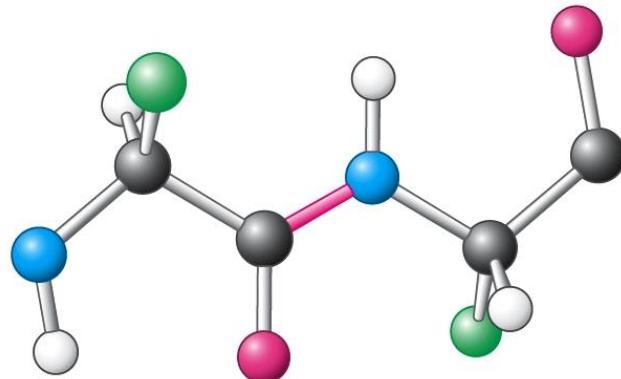
Figure 4-2b

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

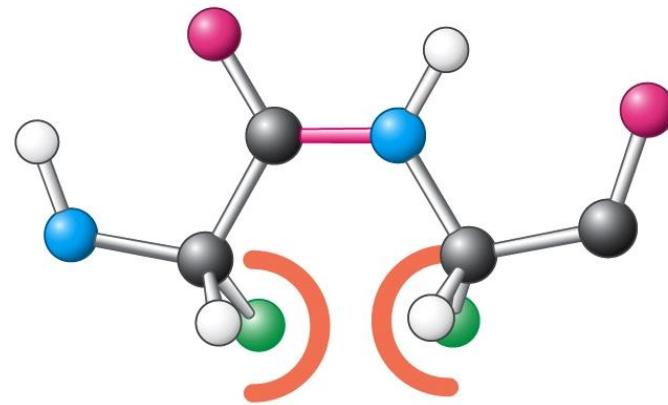
© 2008 W.H. Freeman and Company

→ Une liaison peptidique est rigide et planaire

En générale, une liaison peptidique est dans
une conformation **trans**



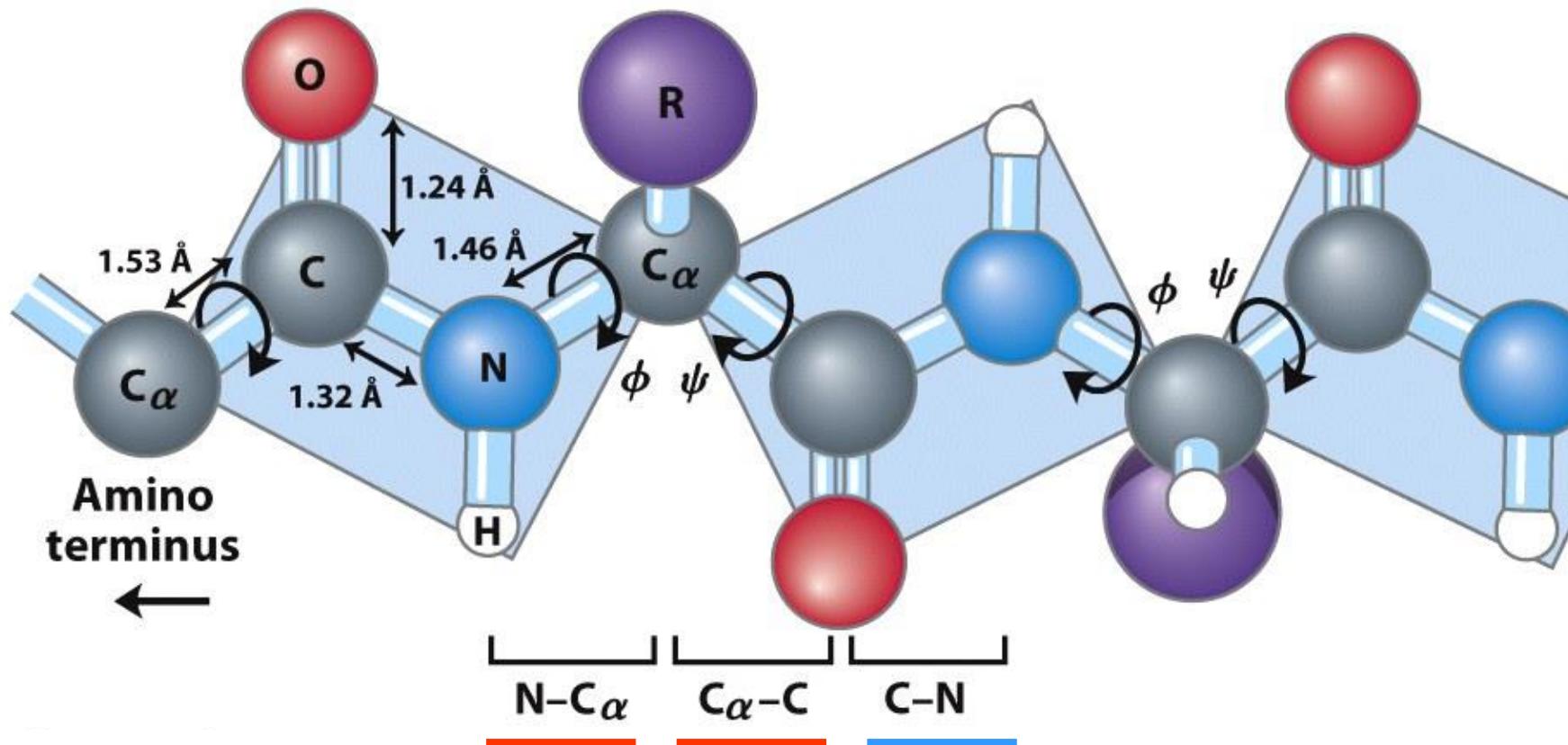
Trans



Cis

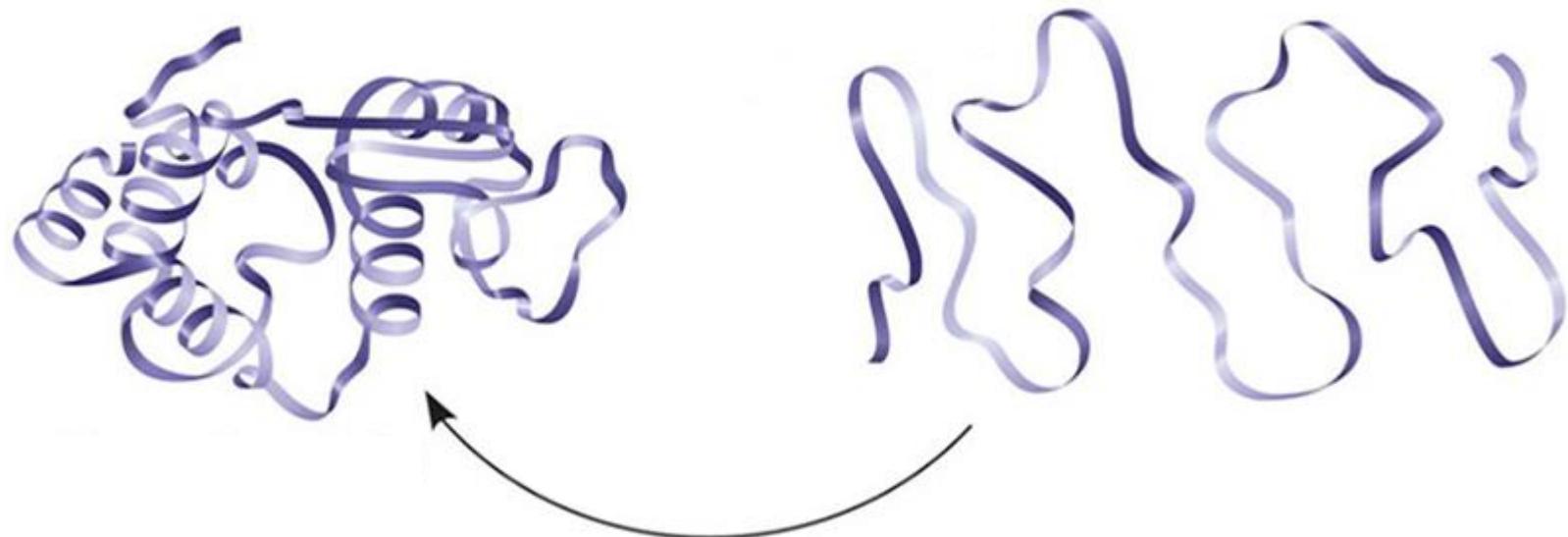
Choc stérique

Les chaîne polypeptidiques sont **flexibles** bien que **limitées** dans leur conformation



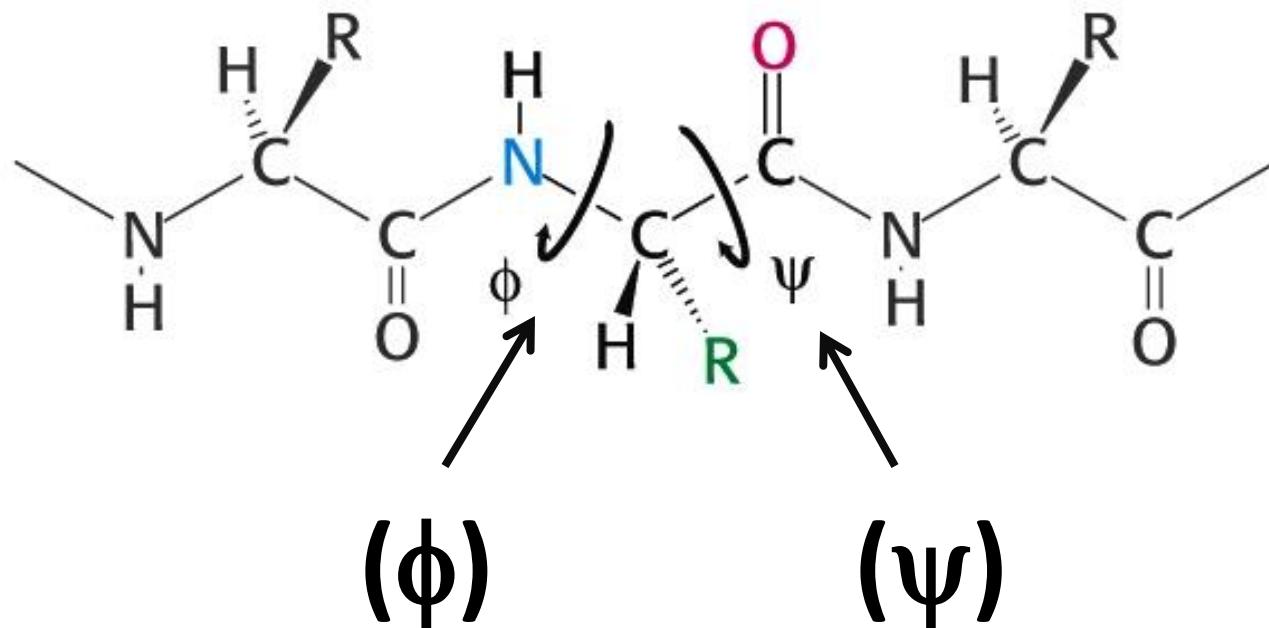
→ La liberté de rotation permet aux protéines de se replier de nombreuses manières différentes

Les chaîne polypeptidiques sont **flexibles** bien que **limitées** dans leur conformation



→ La liberté de rotation permet aux protéines de se replier de nombreuses manières différentes

Les angles de torsion phi (ϕ) et psi (ψ) décrivent la conformation du squelette (« backbone ») peptidique

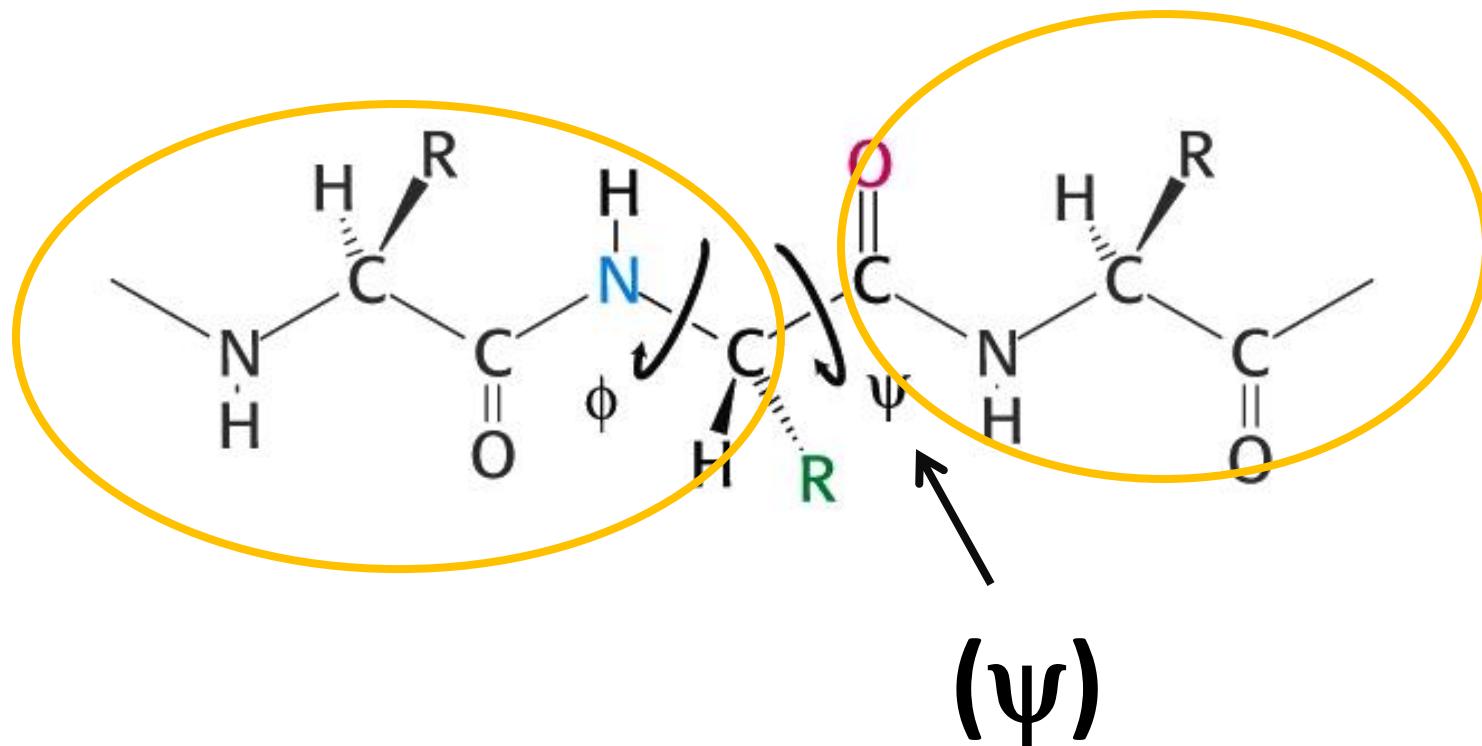


Phi (ϕ) = angle autour de la liaison azote – carbon α

Psi (ψ) = angle autour de la liaison carbon α – carbon du carbonyle

Définition des angles de torsion

Exemple: angle de torsion psi (ψ)



Comment est-ce qu'on peut définir l'angle de torsion psi?

Définition des angles de torsion

Exemple: angle de torsion psi (ψ)

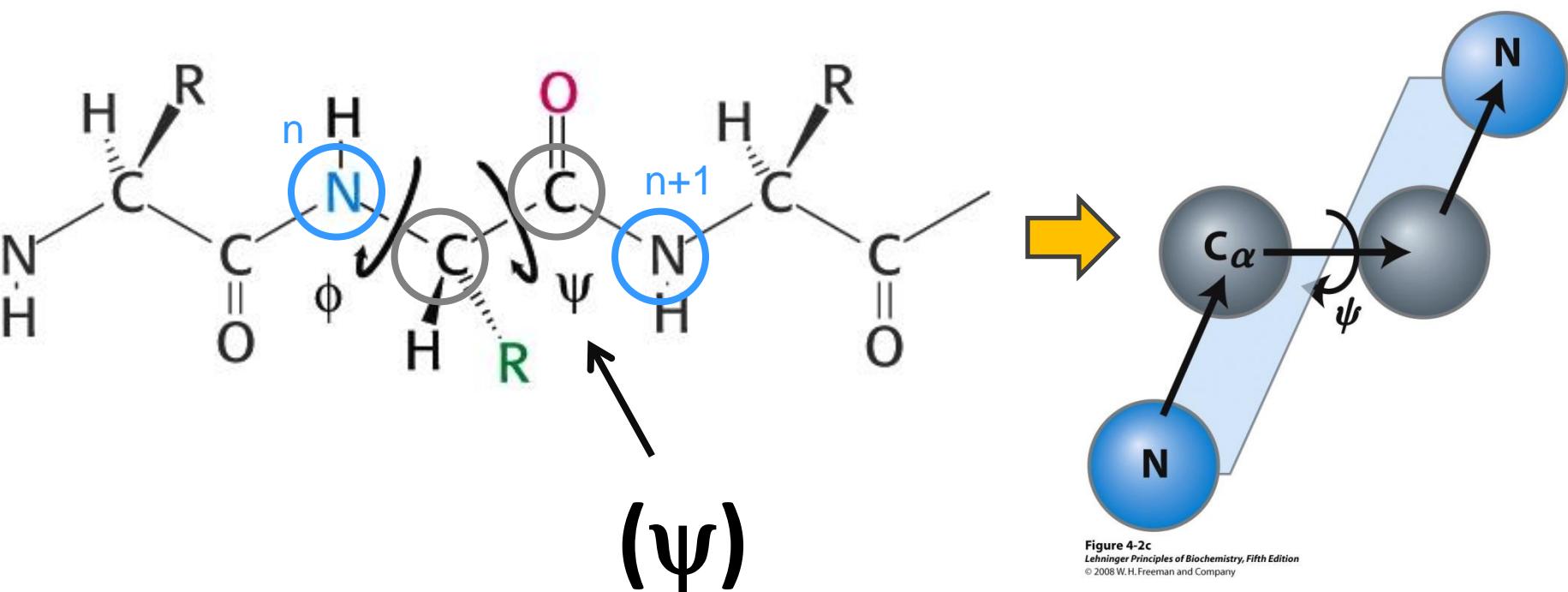
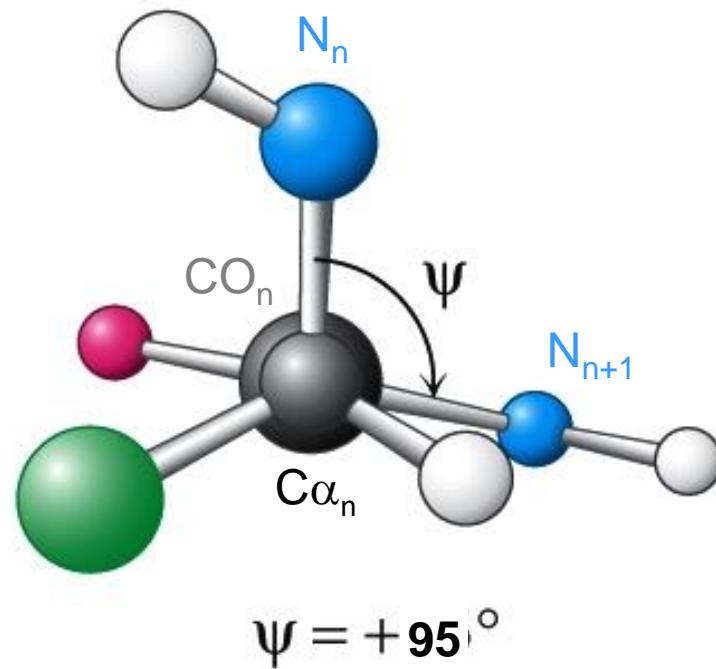


Figure 4-2c
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

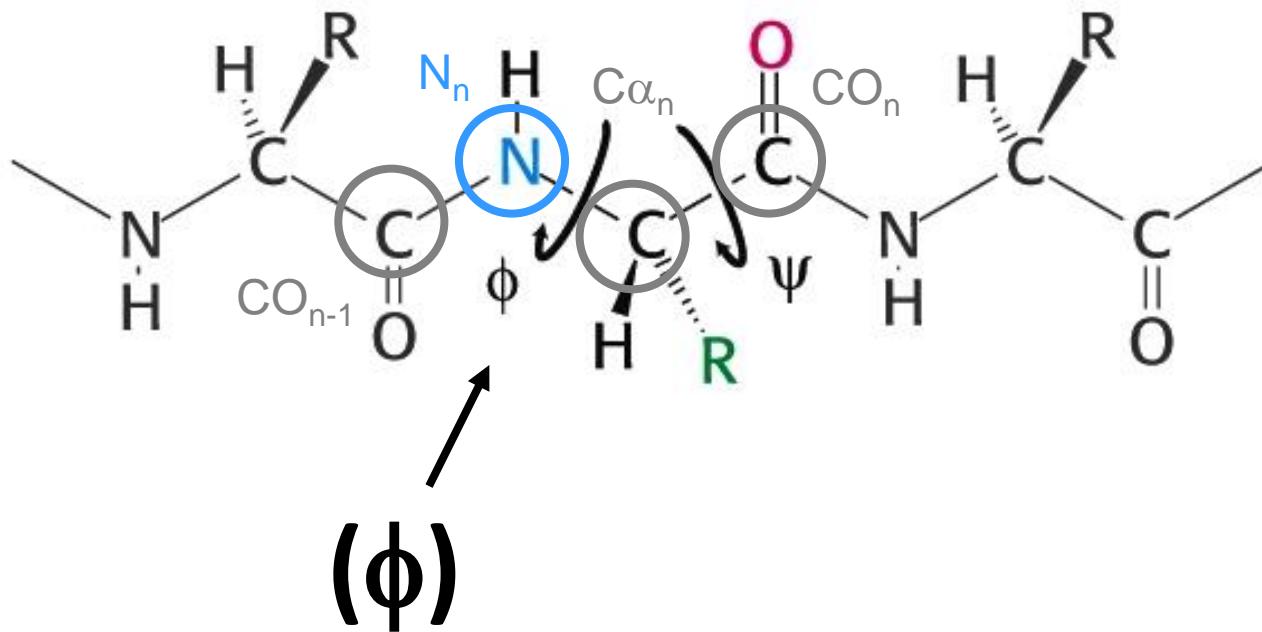
Observer les 4 atomes dans la direction $N_n \rightarrow C\alpha \rightarrow CO \rightarrow N_{n+1}$

Exemple: angle de torsion psi (ψ)



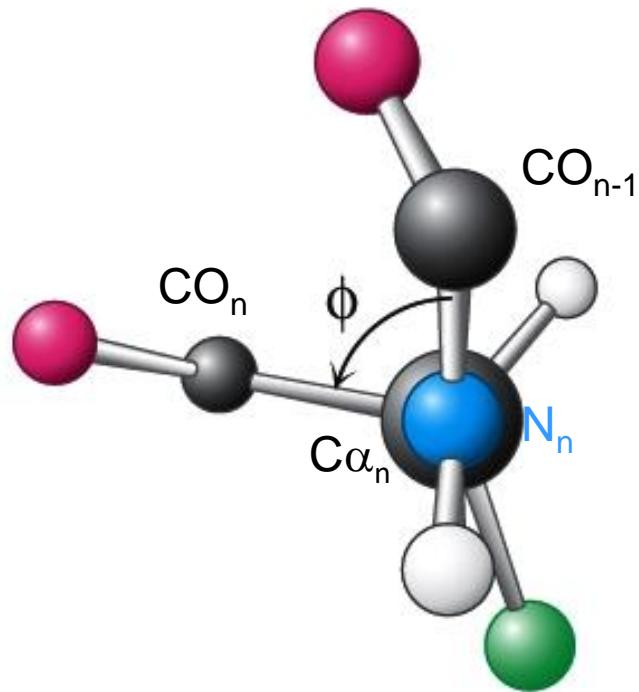
Définition des angles de torsion

Exemple: angle de torsion phi (ϕ)



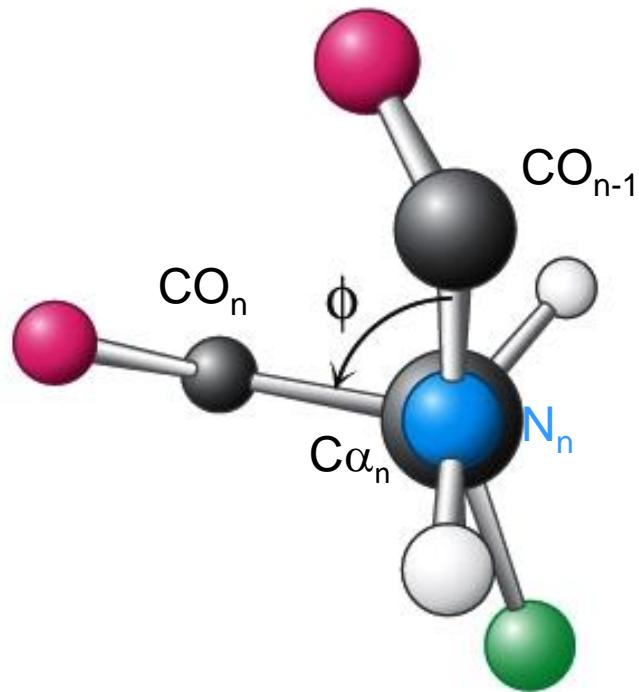
Observer les 4 atomes dans la direction $CO_{n-1} \rightarrow N_n \rightarrow C_{\alpha_n} \rightarrow CO_n$

Exemple: angle de torsion phi (ϕ)



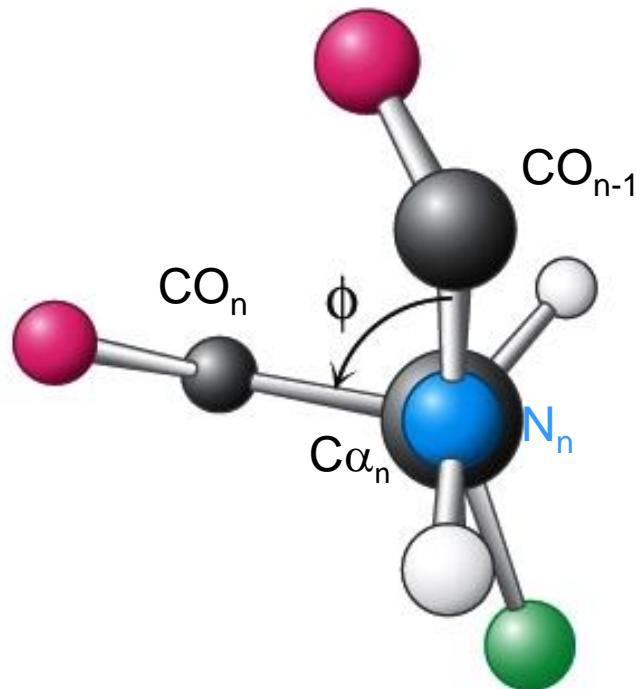
$$\phi = ?$$

Exemple: angle de torsion phi (ϕ)



$$\phi = -80^\circ$$

Exemple: angle de torsion phi (ϕ)



$$\phi = -80^\circ$$

Est-ce que toutes les combinaisons de ϕ et ψ sont possibles?

Seulement quelques angles ϕ et ψ sont trouvés

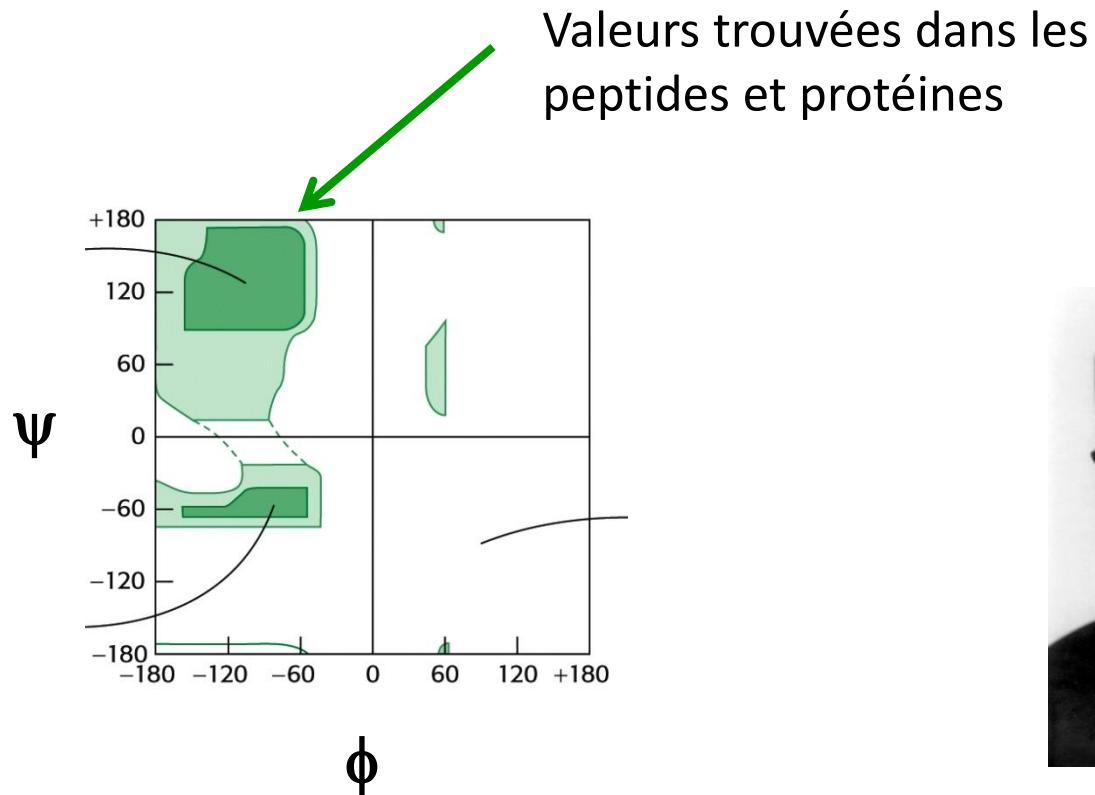


Diagramme de Ramachandran



G.N. Ramachandran

Seulement quelques angles ϕ et ψ sont trouvés

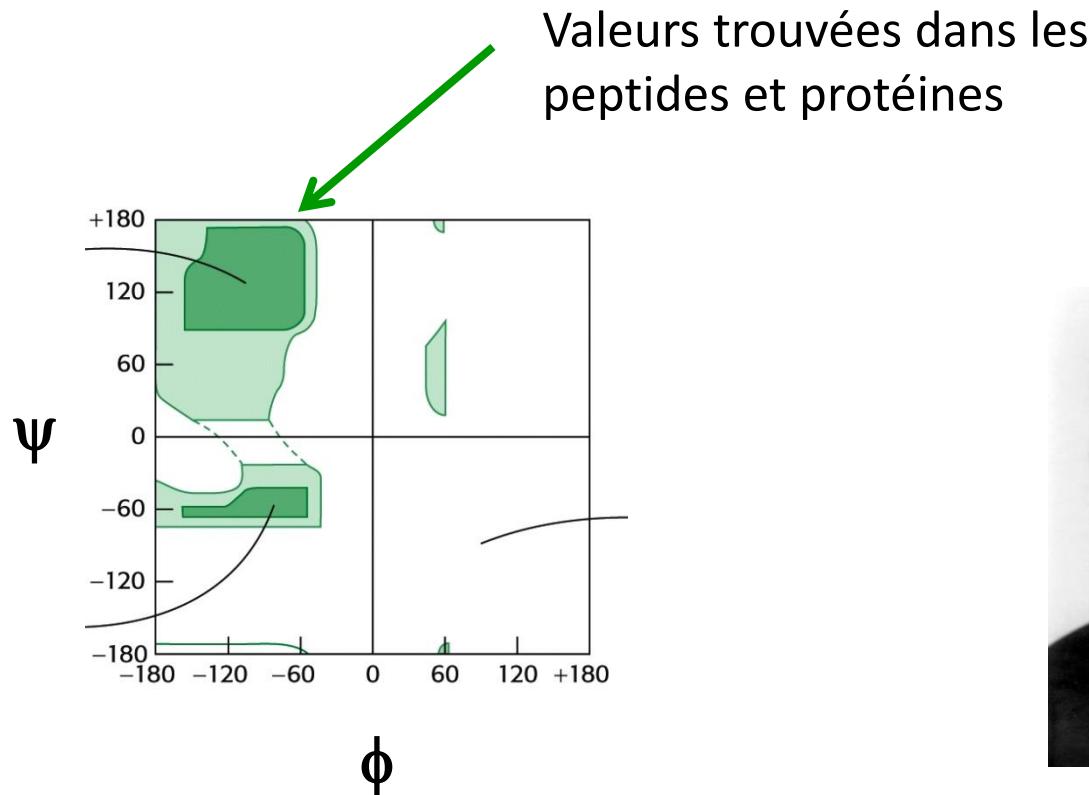


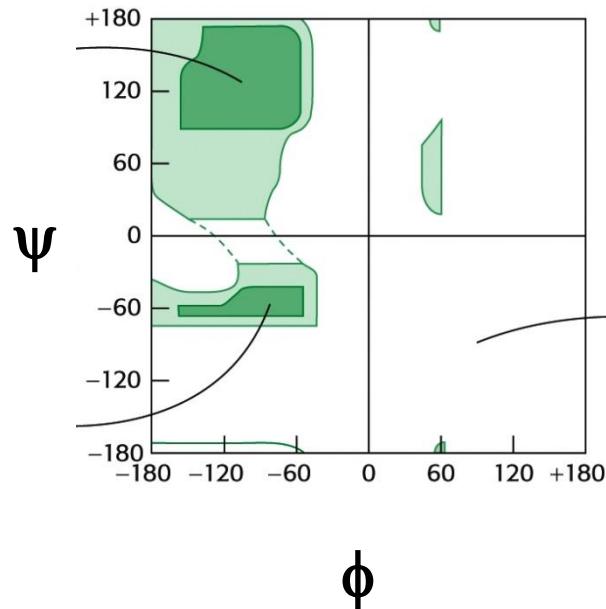
Diagramme de Ramachandran



G.N. Ramachandran

Pourquoi est-ce qu'on trouve pas toutes les combinaisons de ϕ et ψ ?

Seulement quelques angles ϕ et ψ sont trouvés



- Deux atomes ne peuvent pas être à la même place
- Empêchements stériques

La conformation du squelette d'une protéine est limitée

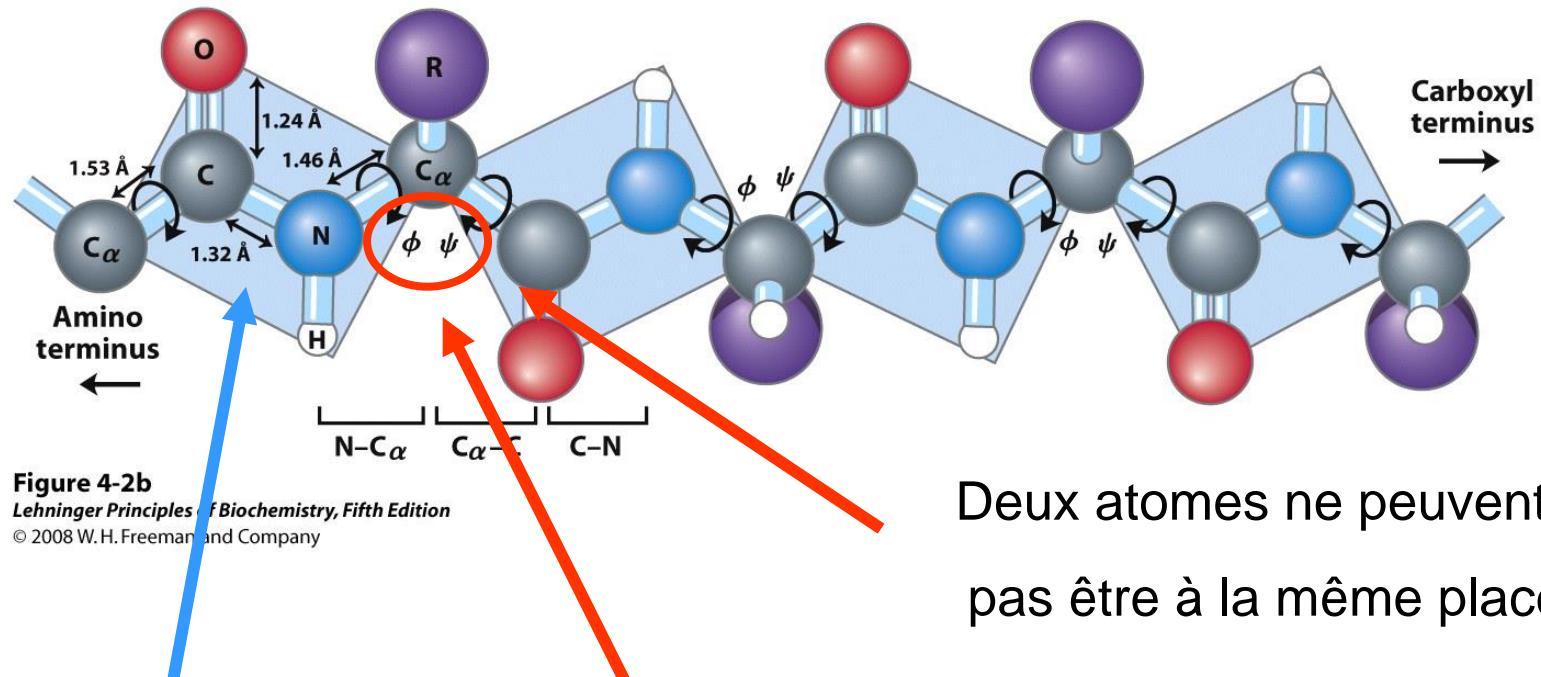


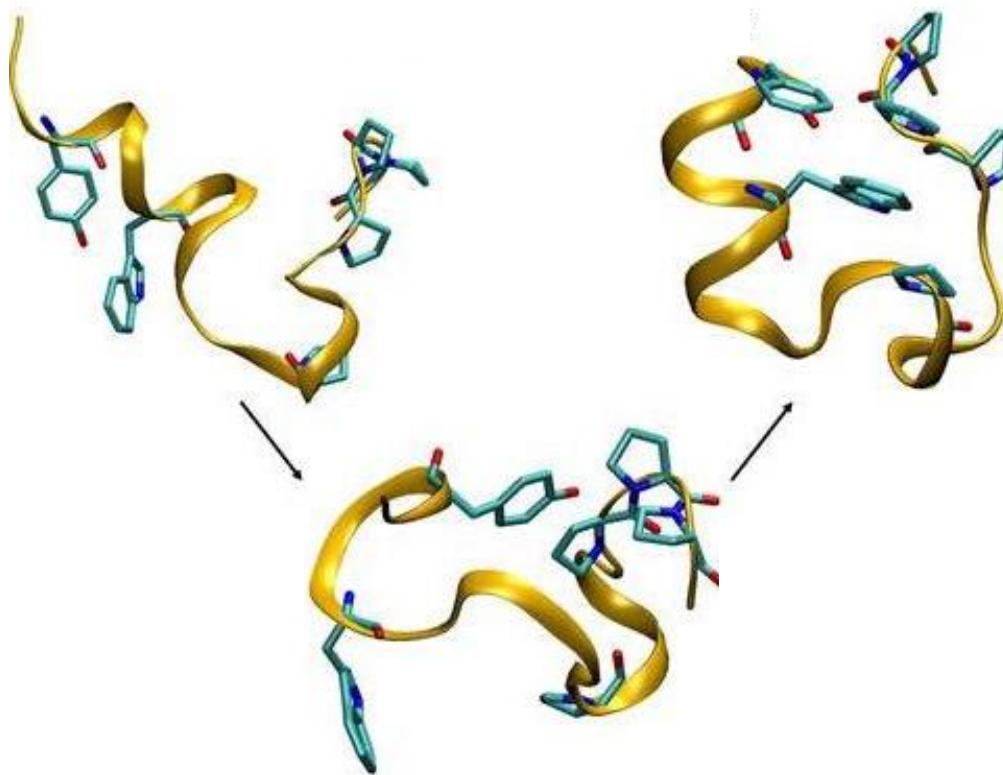
Figure 4-2b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Liaisons peptidiques
planaires (trans)

Deux atomes ne peuvent
pas être à la même place

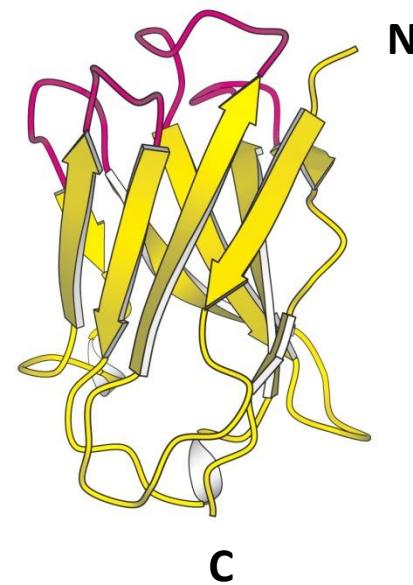
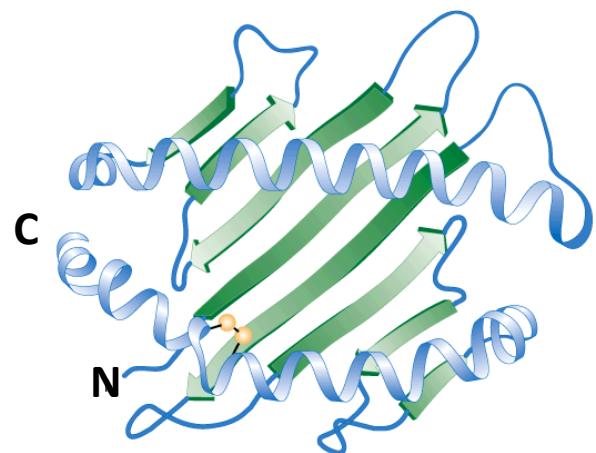
Empêchements stériques
(chocs stériques)

Organisation de la structure des protéines

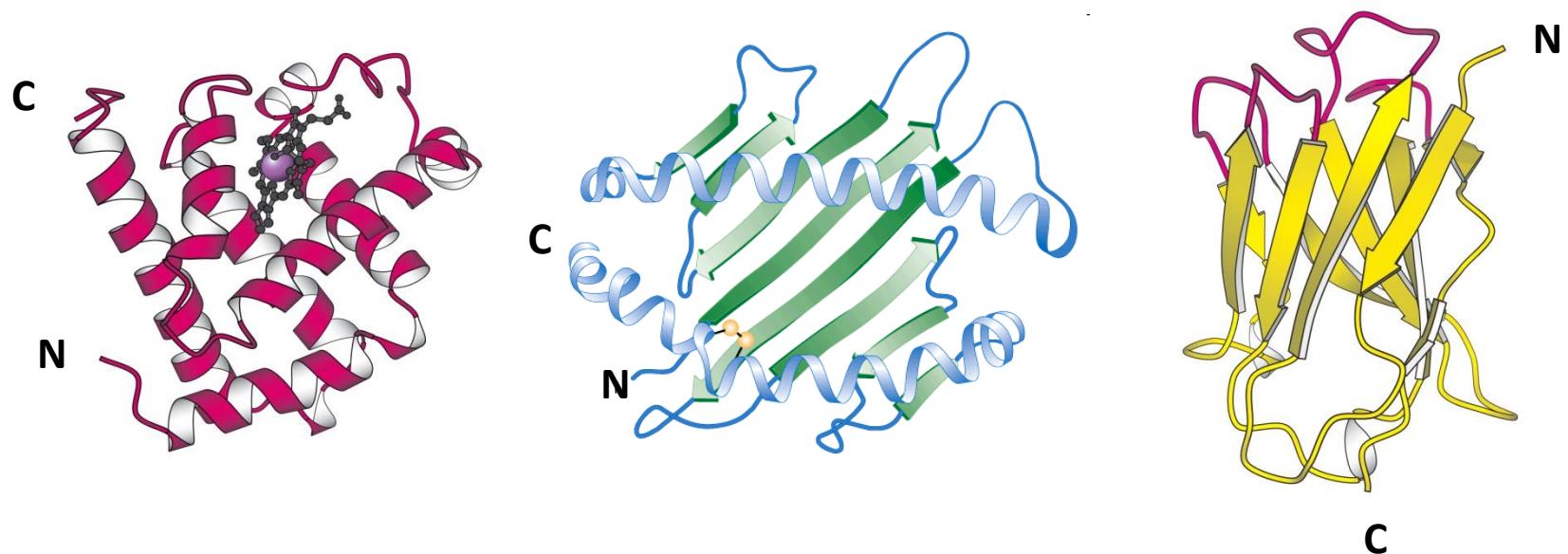


Combien de conformations existent pour une protéine?

Organisation de la structure des protéines



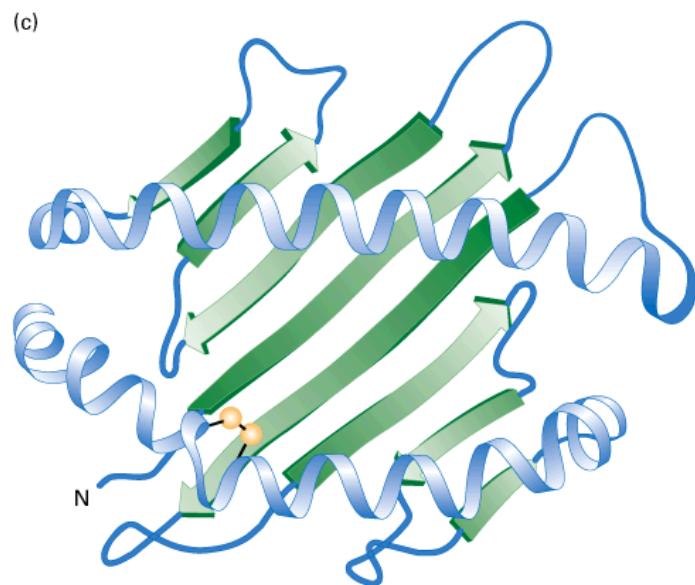
Organisation de la structure des protéines



Est-ce qu'il y a dans les protéines des sous-unités (structures) régulières ?

Organisation de la structure des protéines

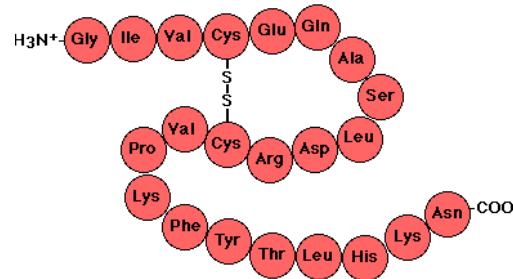
En 1951, Linus Pauling et Robert Corey ont proposés les deux structures périodiques hélice α et feuillet plissé β :



Structures secondaires

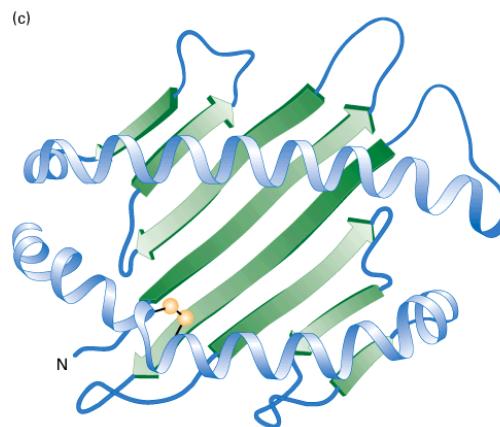
Organisation de la structure des protéines

Structure primaire:

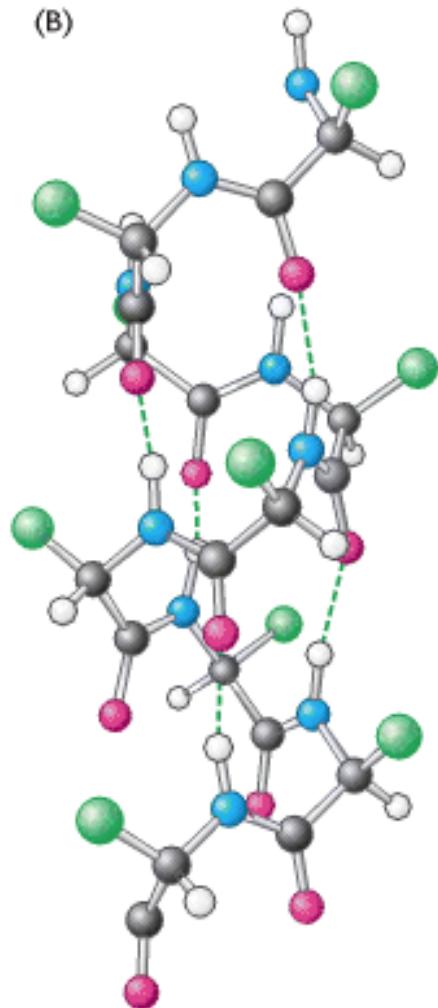
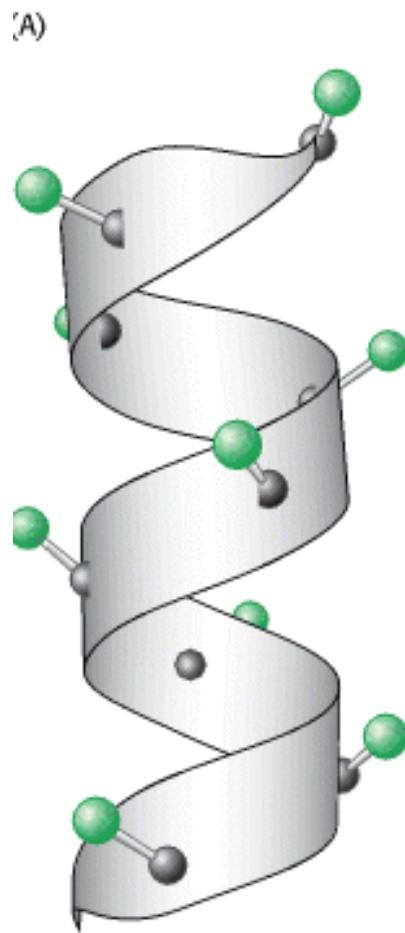


Structures secondaires:

- hélice α
- feuillet plissé β
- boucles

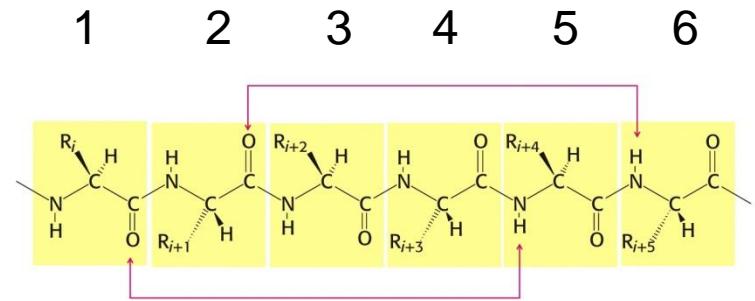
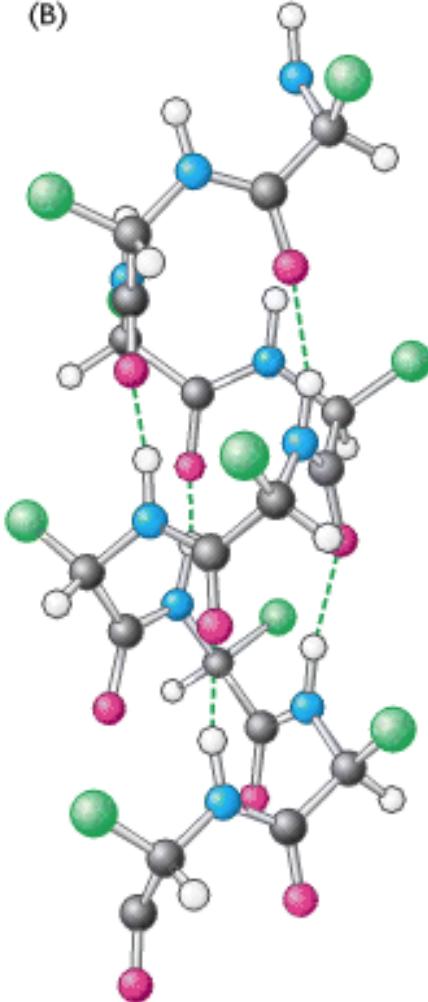
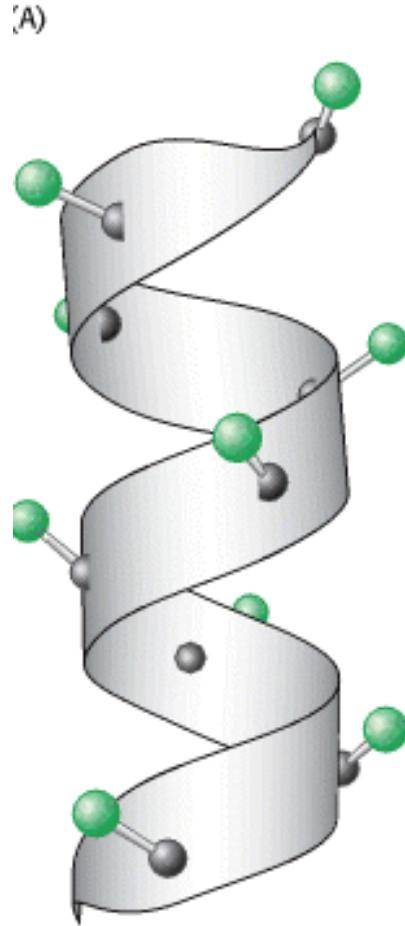


Structures secondaires: L'hélice α



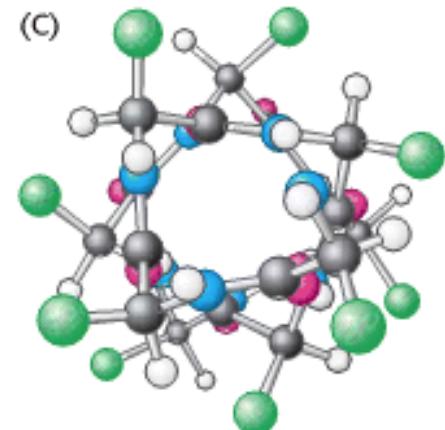
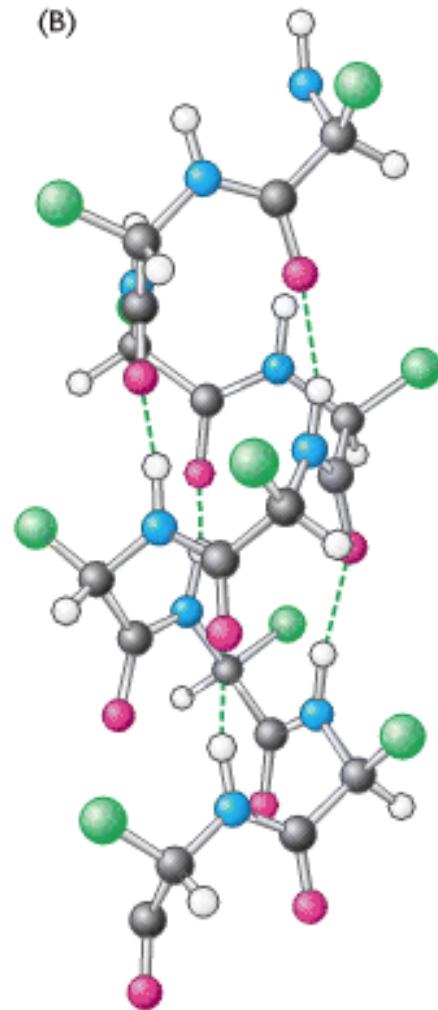
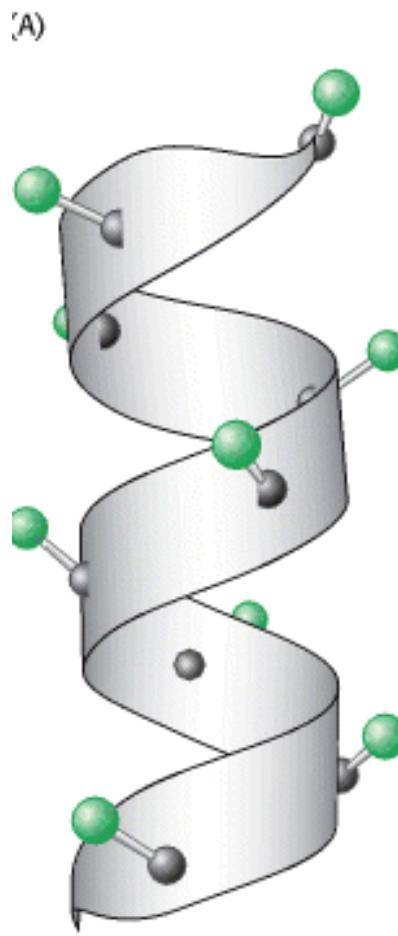
- La chaîne polypeptidique principale forme une hélice
- Les chaînes latérales se disposent à l'extérieur
- L'hélice alpha est stabilisée par des liaisons hydrogène entre les groupes **NH** et **CO** (-----)

Liaisons hydrogène entre les résidus i et i + 4

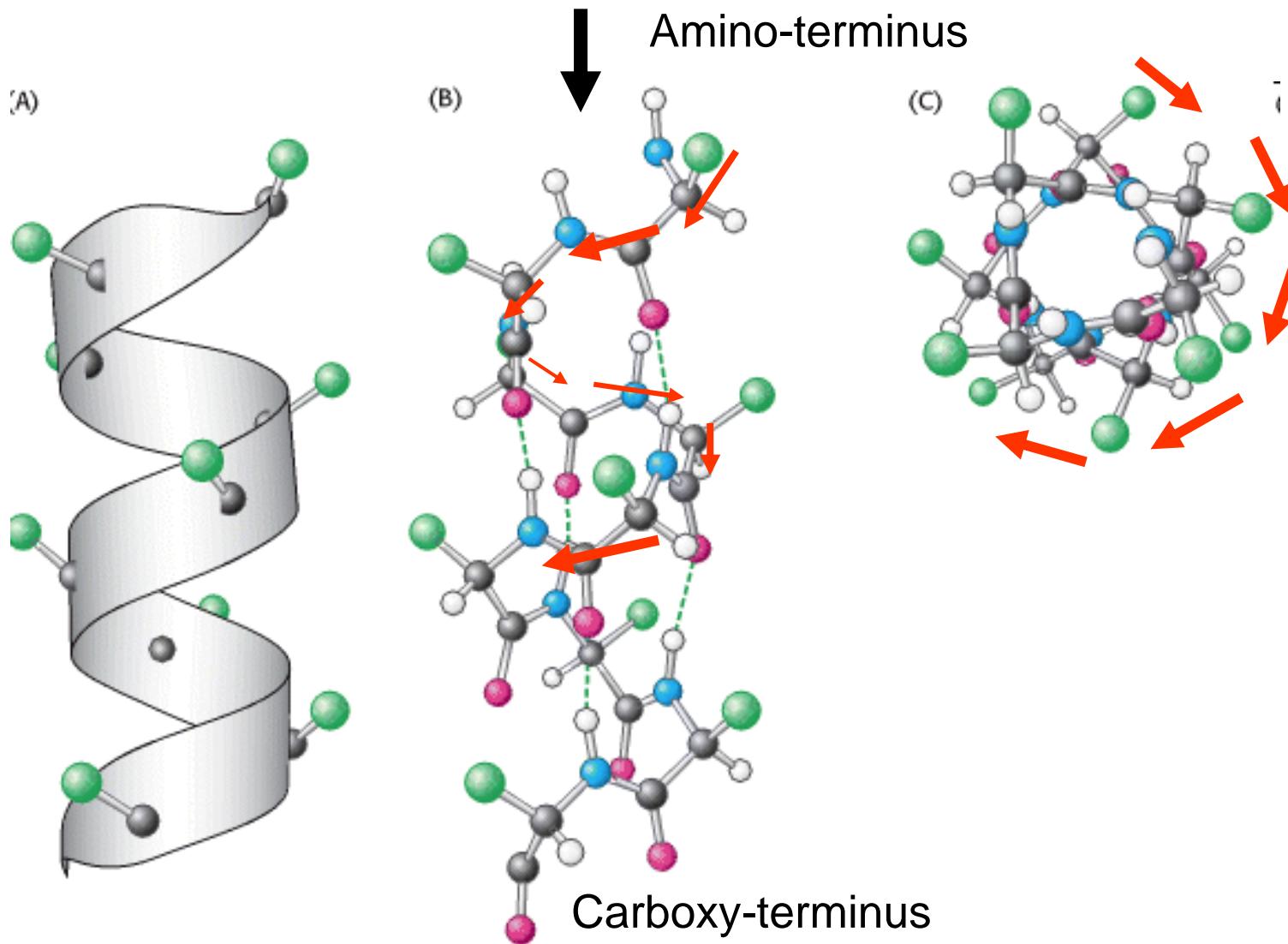


Les aminoacides distant
de 3 ou 4 résidus dans la
séquence linéaire sont
spatialement très proches!

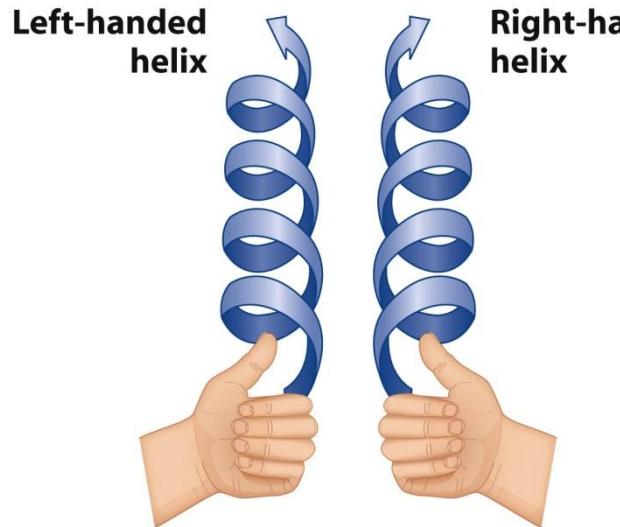
Quel est le sens d'enroulement d'une hélice α ?



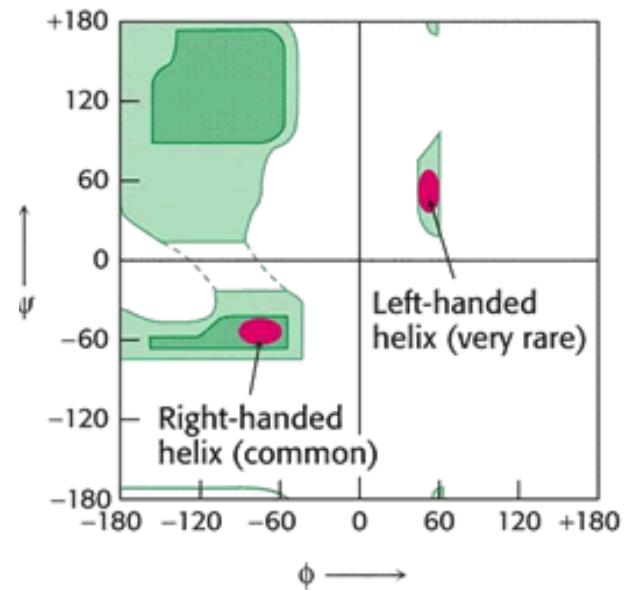
Quel est le sens d'enroulement d'une hélice α ?



Le sens d'enroulement d'une α hélice est "droite"

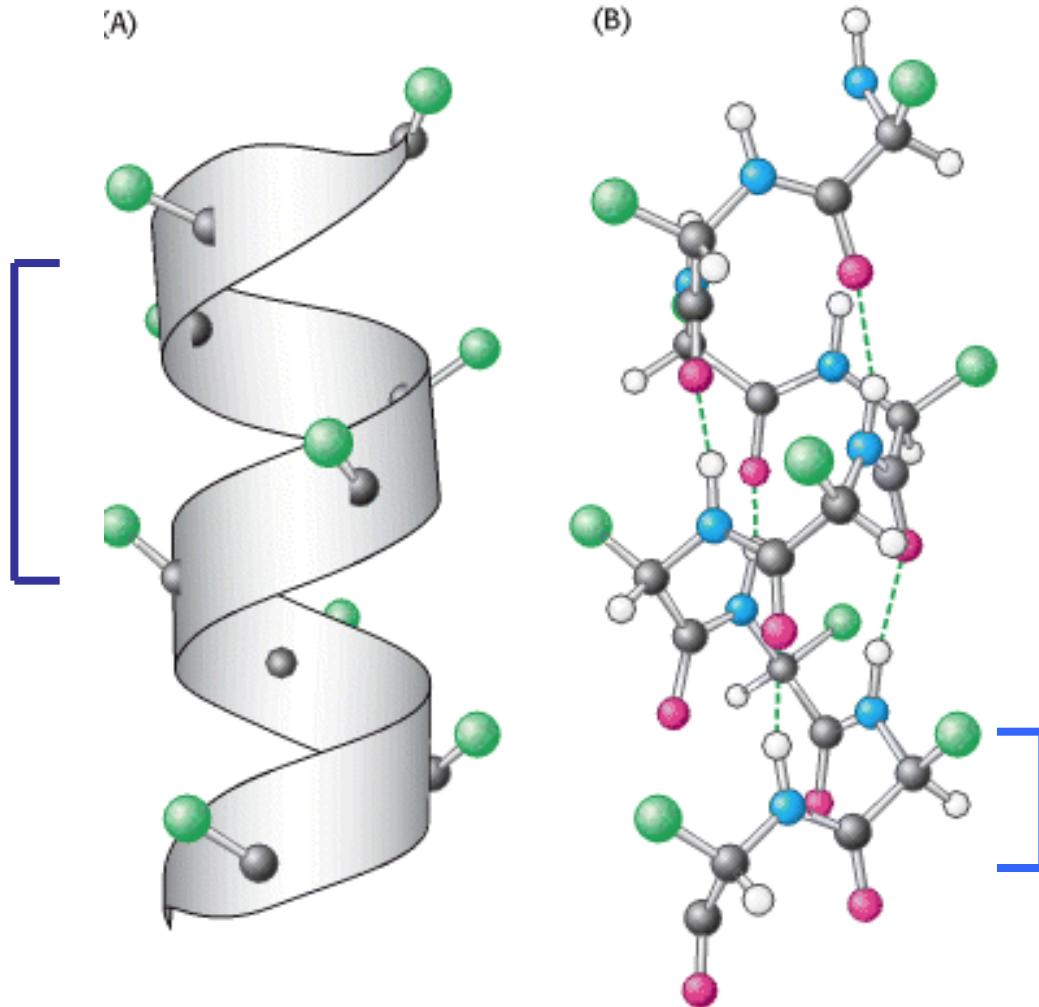


Box 4-1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company



- Le diagramme Ramachandran montre que les hélices "droites" et "gauches" existent.
- Mais les hélices "droites" sont énergétiquement plus favorables et elles sont trouvées beaucoup plus souvent.

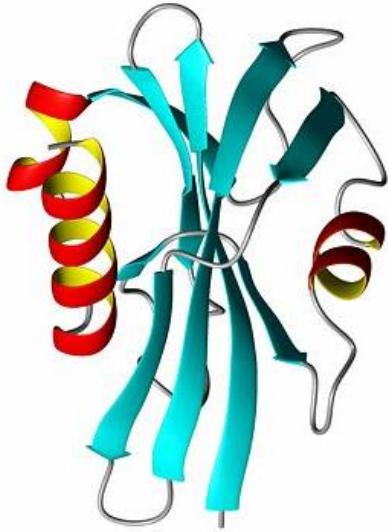
Quelques paramètres de l'hélice α



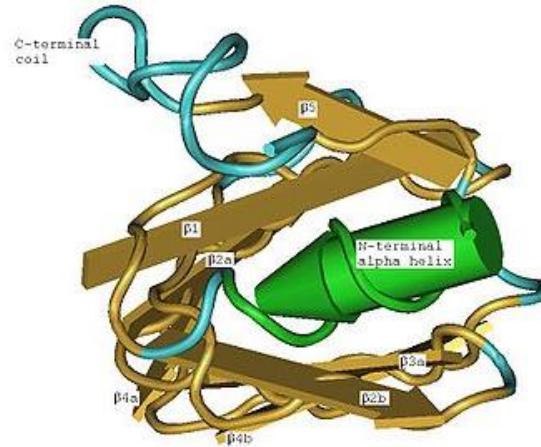
- 3.6 aminoacides par tour d'hélice
- La longueur d'un résidu, mesurée le long de l'axe de l'hélice, est de 1.5 Å
- Pas de l'hélice 5.4 Å

Quelle est la longueur d'une hélice α qui est composée de 36 aminoacides?

Représentation des hélices α



rubans enroulés



bâtonnet

- Les hélices alpha sont généralement moins de 45 Å de long

Les hélices alpha sont importantes dans des protéines fibreuses

The diagram illustrates the structure of alpha-helices and their assembly into coiled coils.

(A) A single alpha-helix is shown as a ribbon structure with side chains labeled 'a', 'd', 'e', 'g'. The amino terminus (NH_2) is at the top. A scale bar indicates 0.5 nm.

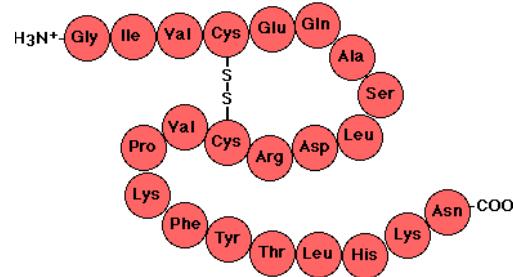
(B) Two alpha-helices are shown side-by-side. A label points to a "stripe of hydrophobic 'a' and 'd' amino acids" on one helix. A bracket indicates a distance of 11 nm between the helices.

(C) A cross-section of a coiled coil showing two intertwined helices. Red arrows indicate hydrophobic interactions between the hydrophobic stripes. The amino termini (NH_2) and carboxyl termini (HOOC , COOH) are also labeled.

- Exemples: α -kératine, collagène
- Deux hélices enroulées l'une autour de l'autre
- Structure 'coiled coil'
- Structures très stables
- Fonctions: cytosquelette, myosine (muscle), cheveux, etc.

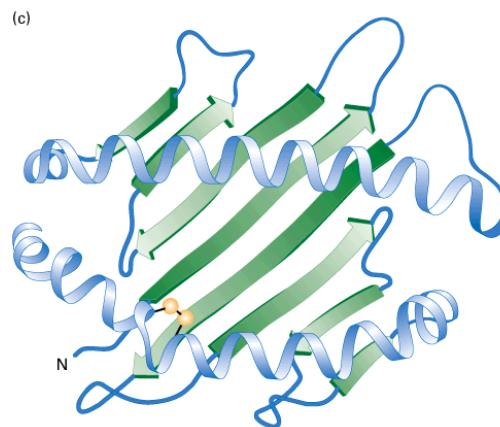
Organisation de la structure des protéines

Structure primaire:



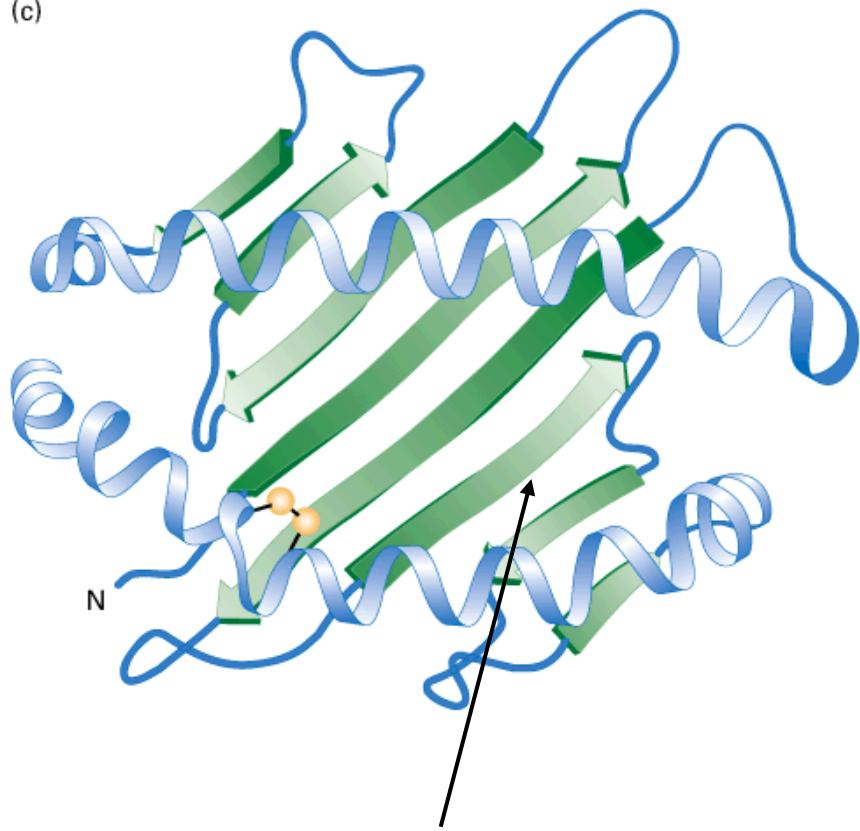
Structures secondaires:

- hélice α
- feuillet plissé β
- boucles



Les feuillets plissés β

(c)

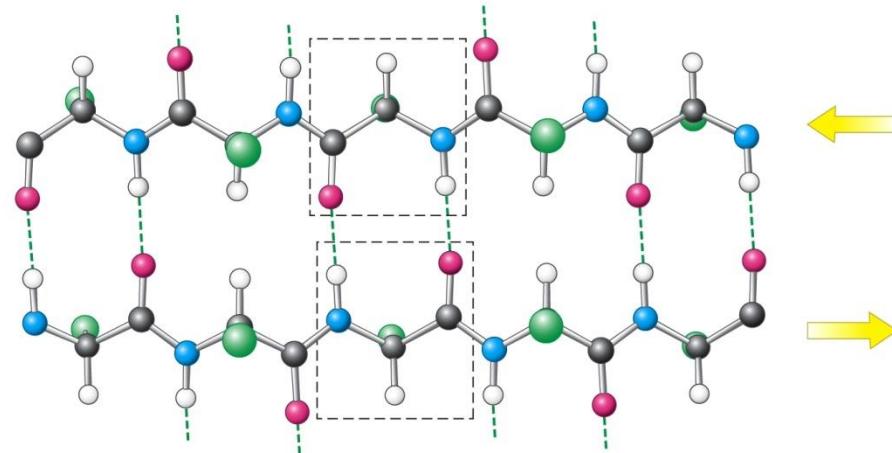


Les feuillets plissés β
formés par des chaînes β

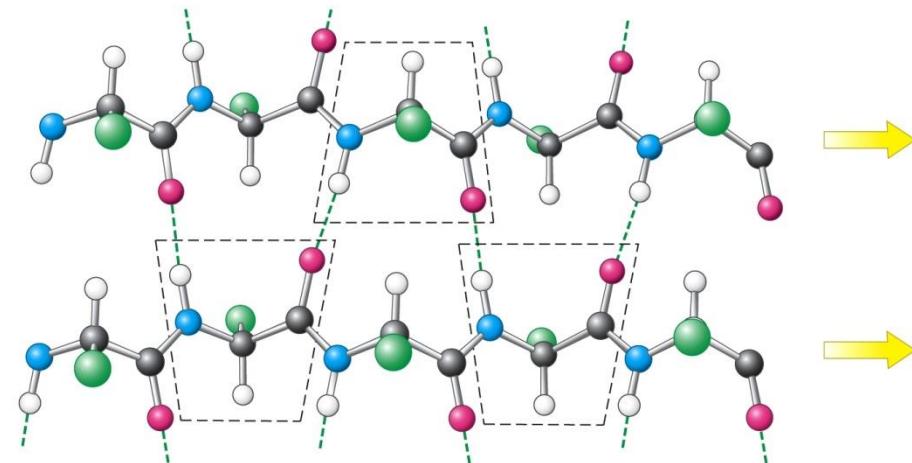
- ‘ β ’ parce que c’était la deuxième structure secondaire qui était proposé par Pauling et Corey (après ‘ α ’).
- Composé de deux ou plusieurs chaînes polypeptides (= chaînes β)
- Les chaînes β sont tenues ensemble par des liaisons hydrogène (comme les hélices α)

Feuilles plissés β parallèles et anti-parallèles

feuilles plissés β anti-parallèles

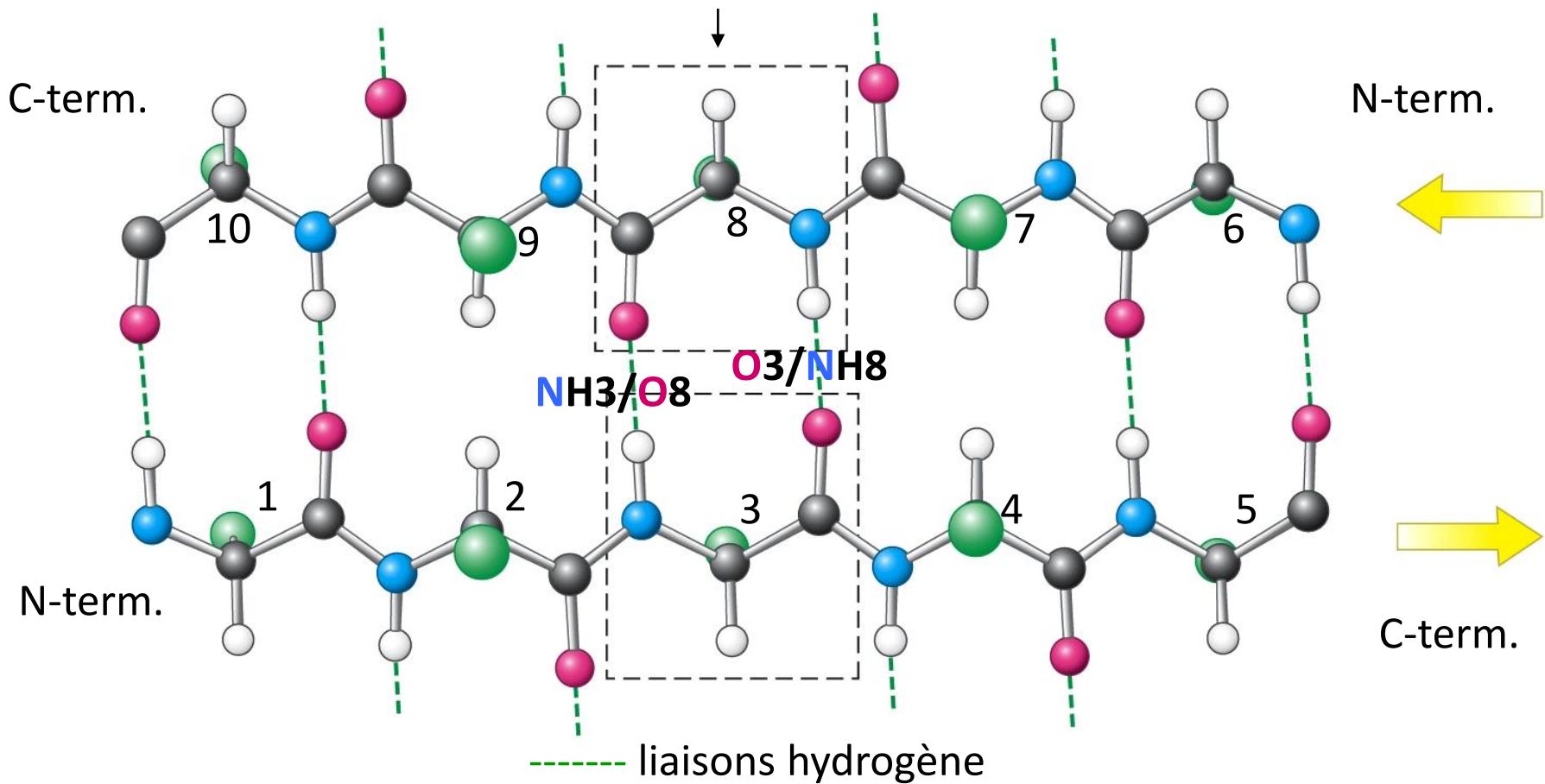


feuilles plissés β parallèles



Un feuilles β anti-parallèles

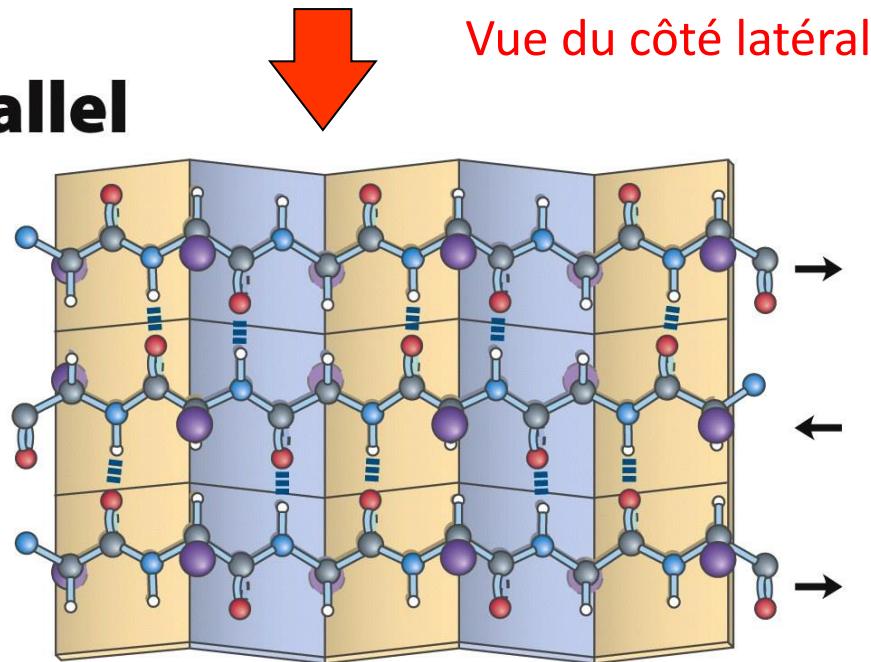
Chaque aminoacide a son partenaire et forme 2 liaisons hydrogène



Quels groupes chimiques des aminoacides forment des liaisons hydrogène?

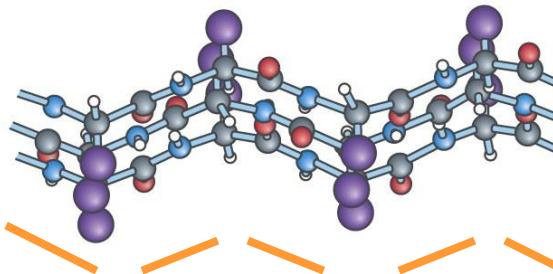
Antiparallel

Top view



Vue du côté latéral

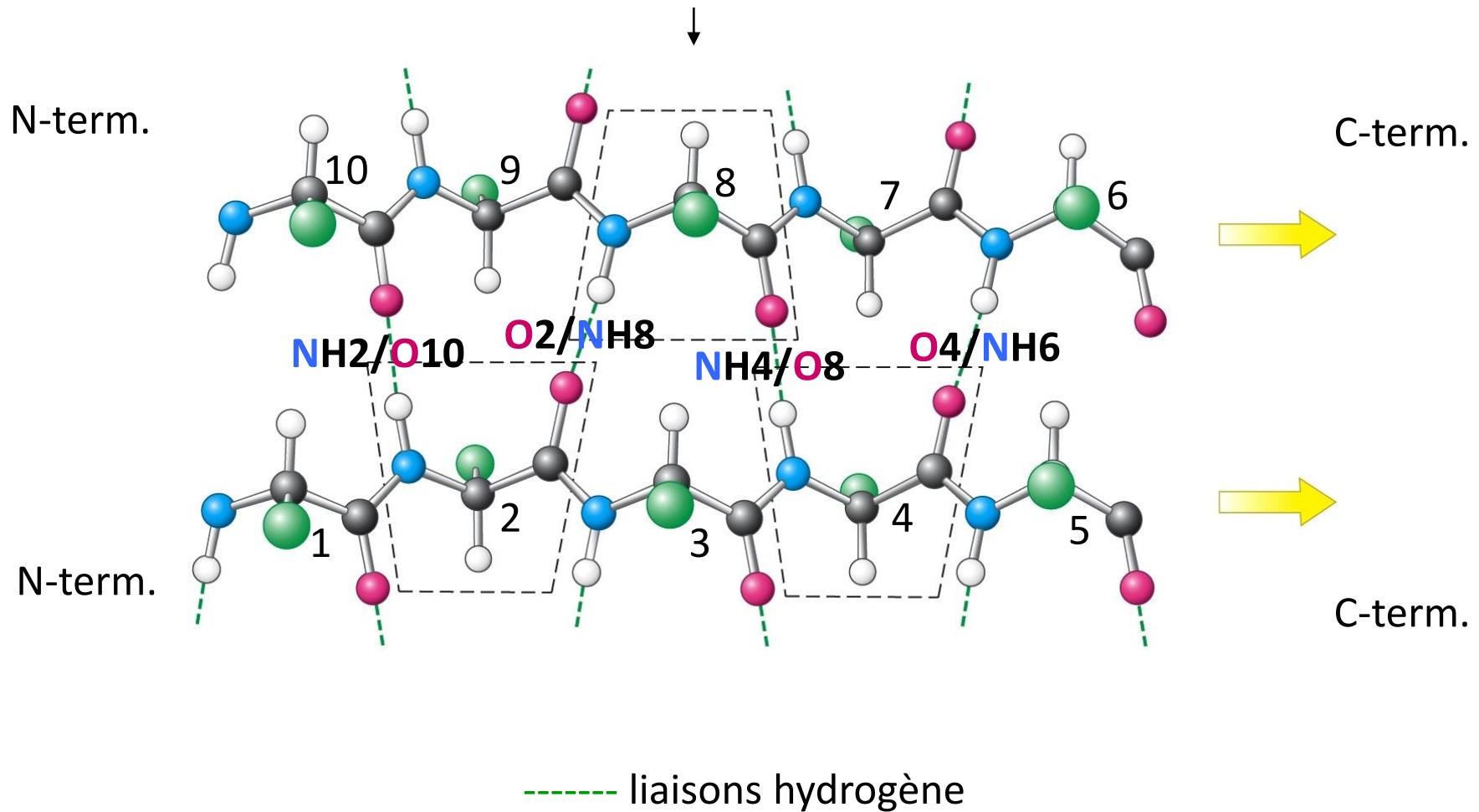
Side view



- Le feuillet n'est pas complètement plat
- Les chaînes latérales des acides aminés adjacents pointent dans des directions opposées.

Un feuilles β parallèles

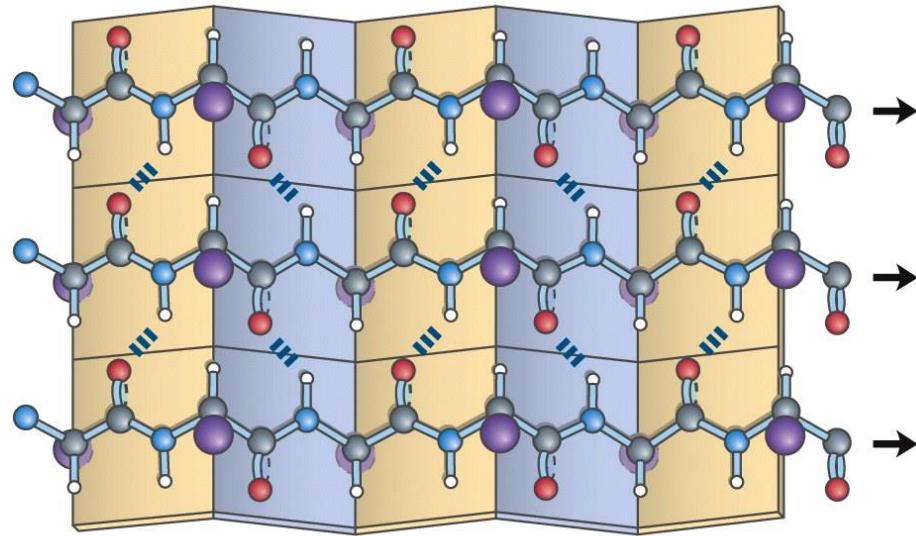
Chaque aminoacide a deux partenaires et forme 2 liaisons hydrogène



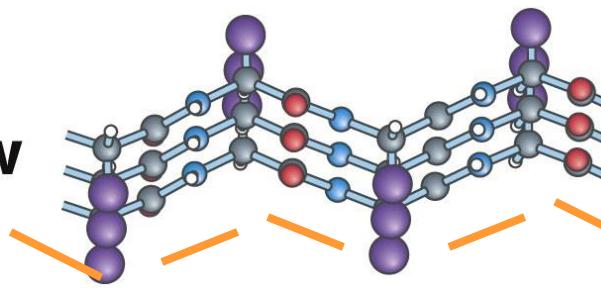
Parallel



Top view



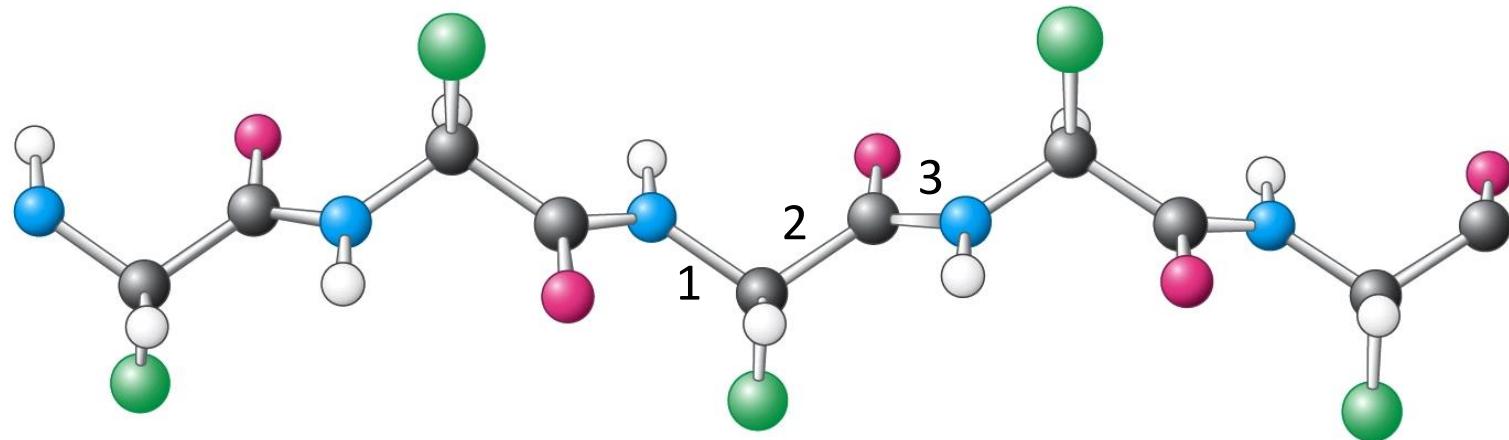
Side view



- Le feuillet n'est pas complètement plat
- Les chaînes latérales des acides aminés adjacents pointent dans des directions opposées.

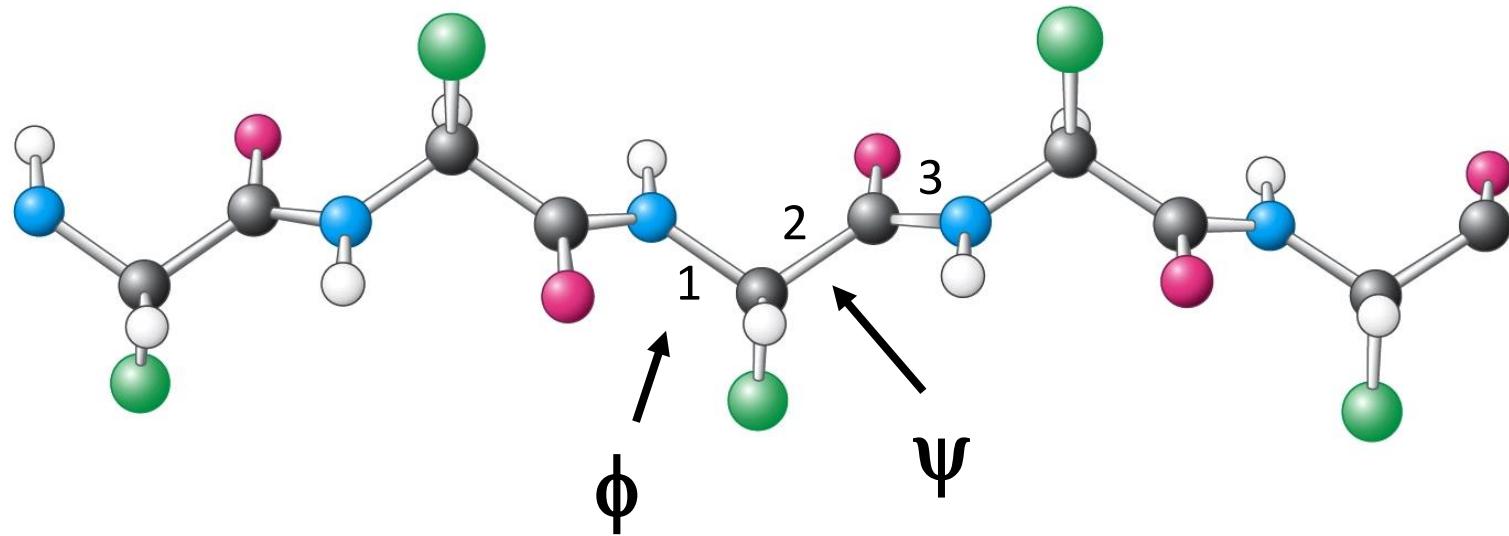
Quels sont les angles ϕ et ψ des feuillets plissés β ?

chaînes β

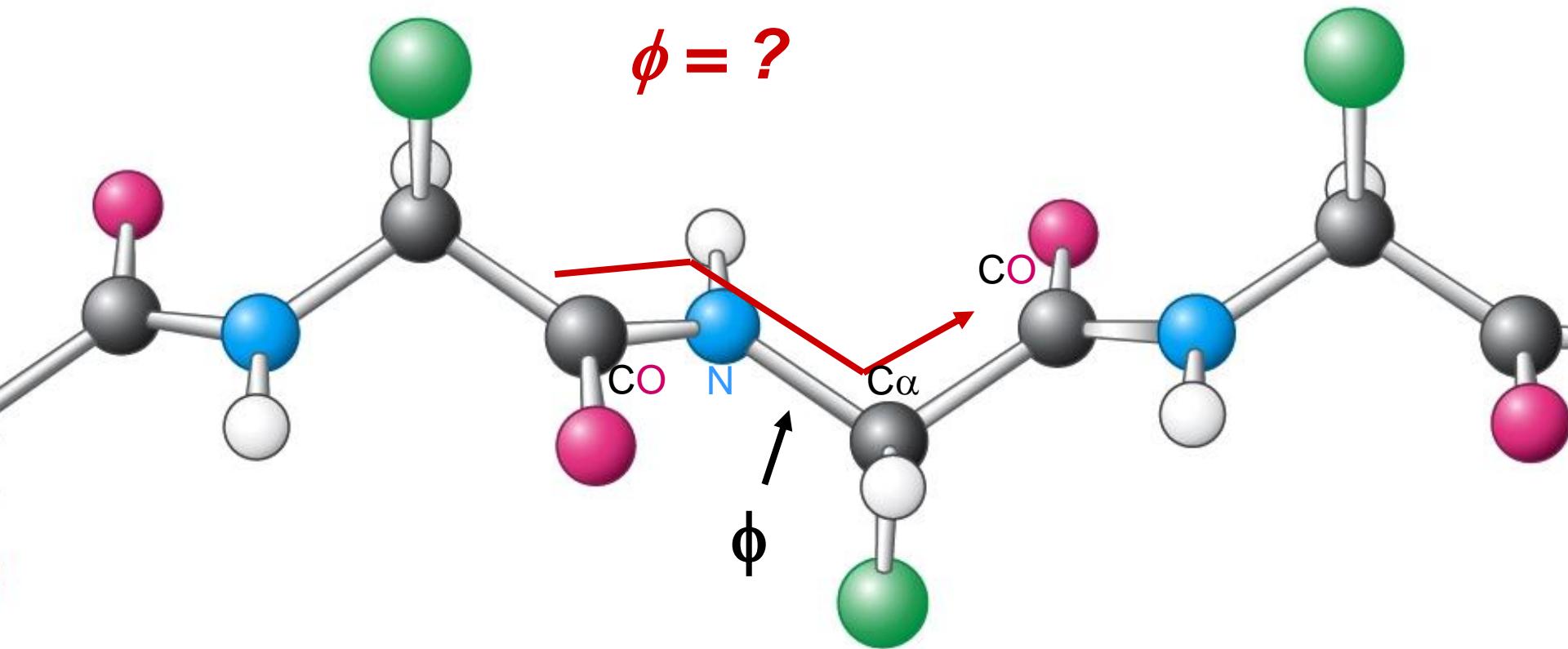


Quels sont les angles ϕ et ψ des feuillets plissés β ?

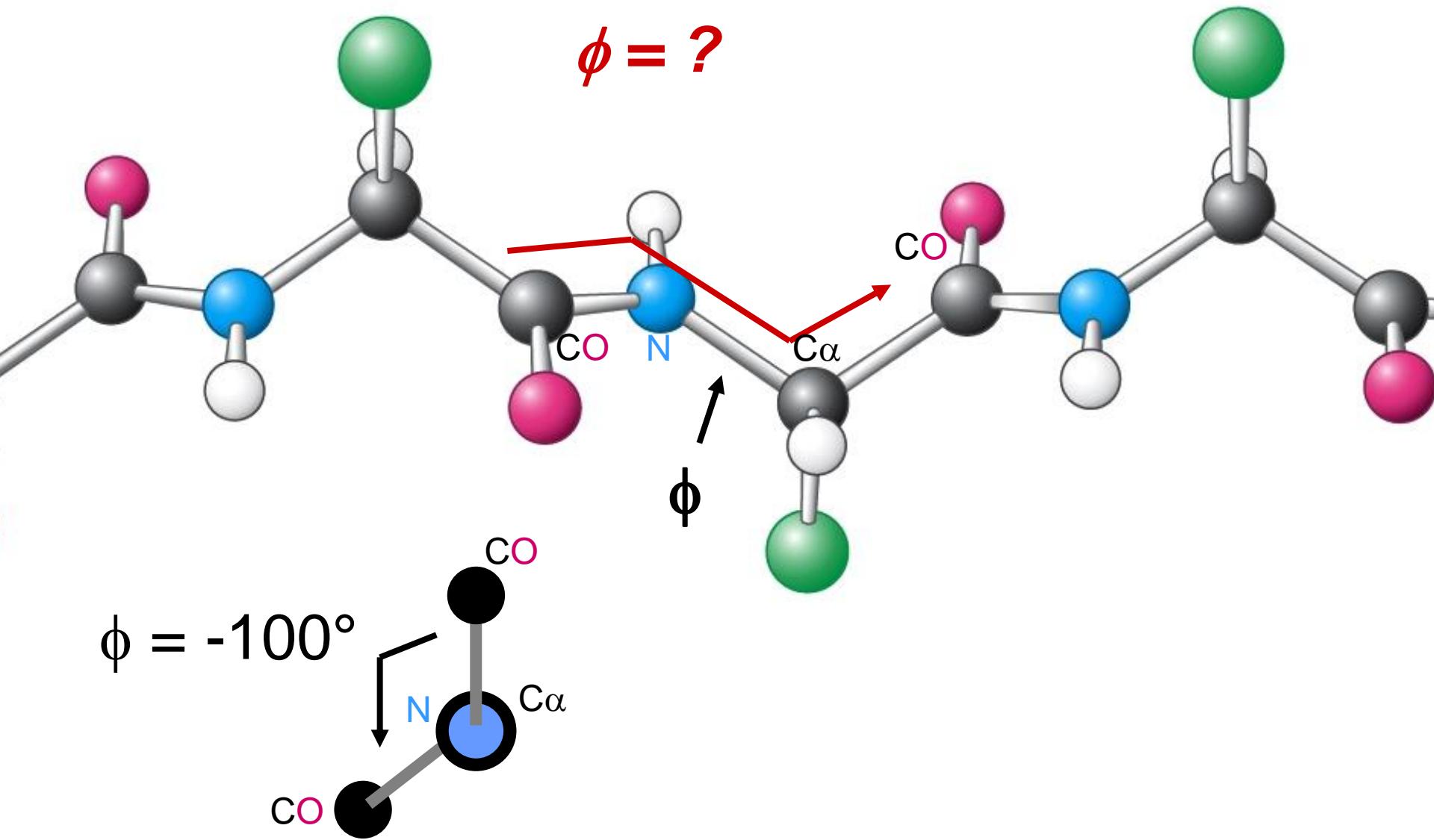
chaînes β



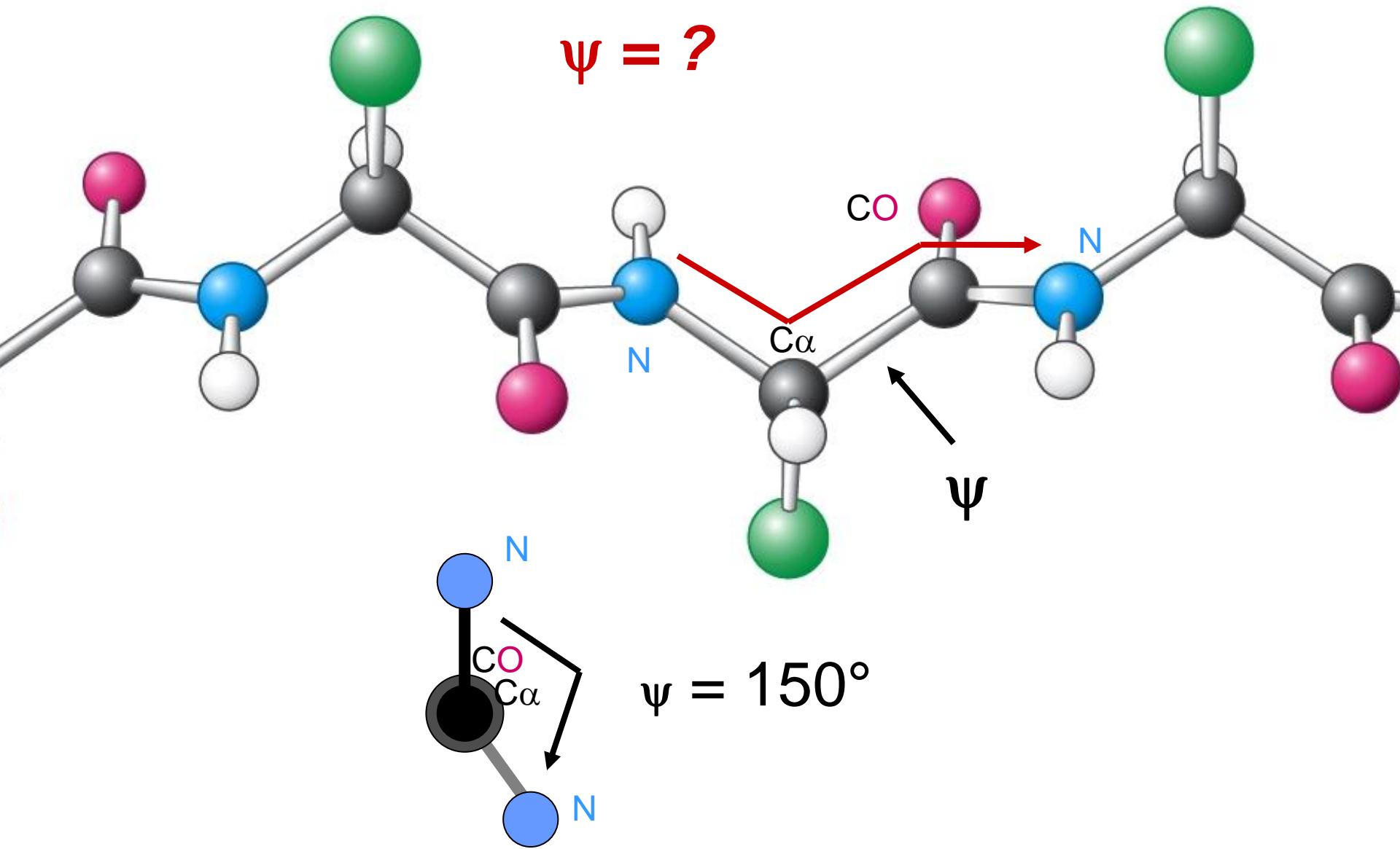
Quels sont les angles ϕ et ψ des feuillets plissés β



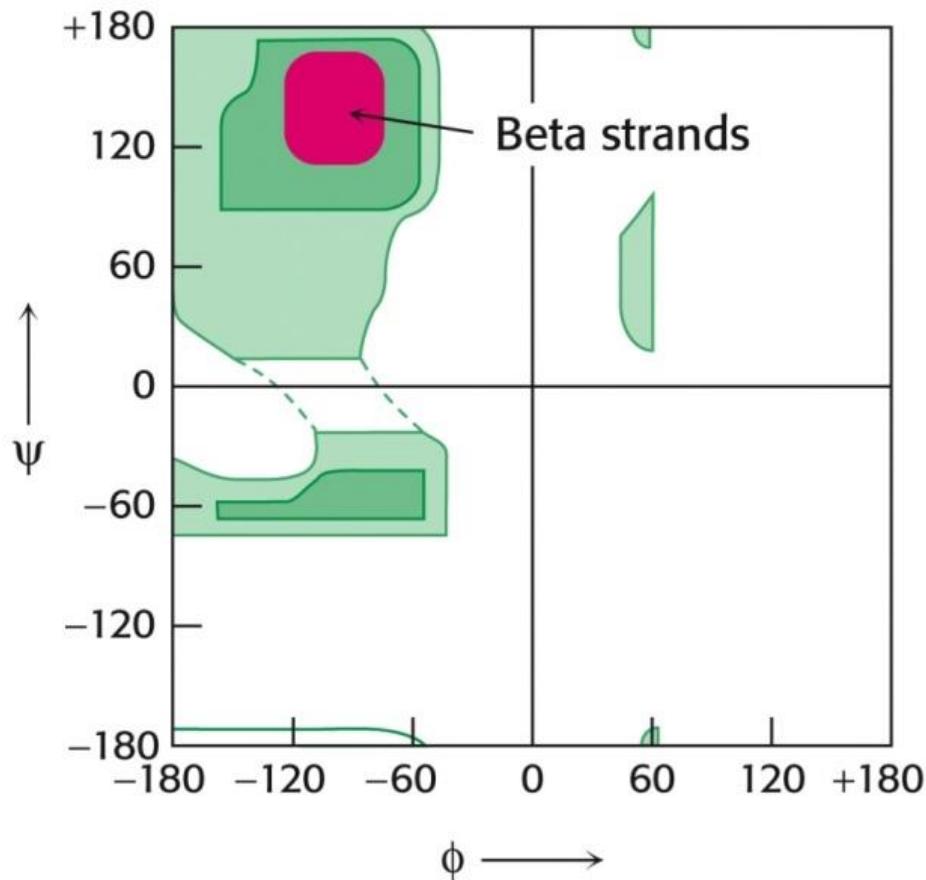
Quels sont les angles ϕ et ψ des feuillets plissés β



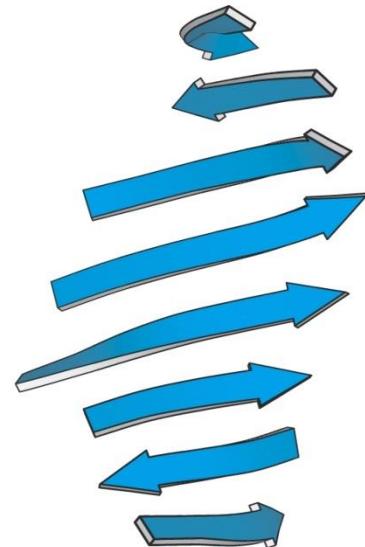
Quels sont les angles ϕ et ψ des feuillets plissés β



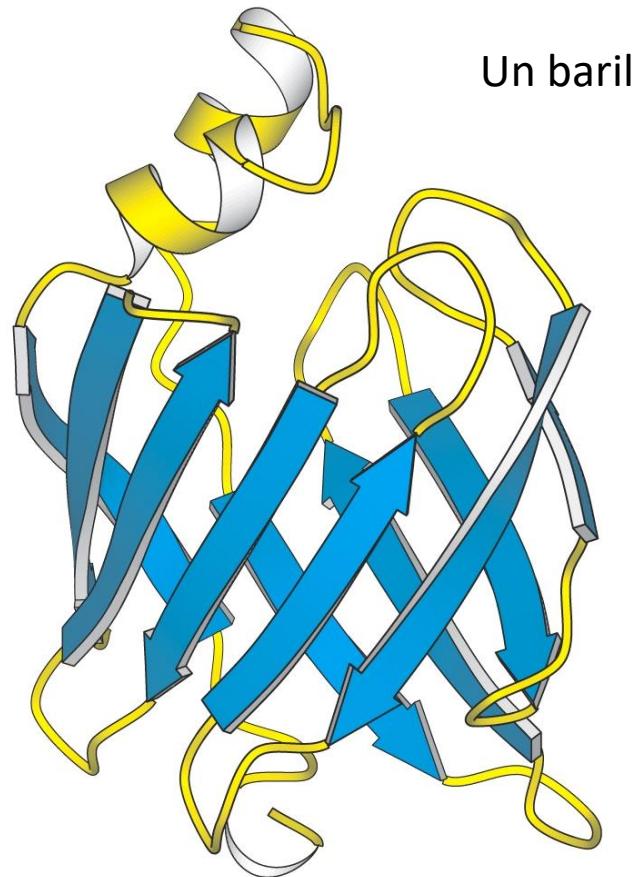
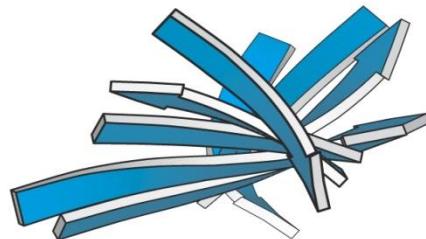
Quels sont les angles ϕ et ψ des feuillets plissés β



Protéines avec des feuillet plissé β



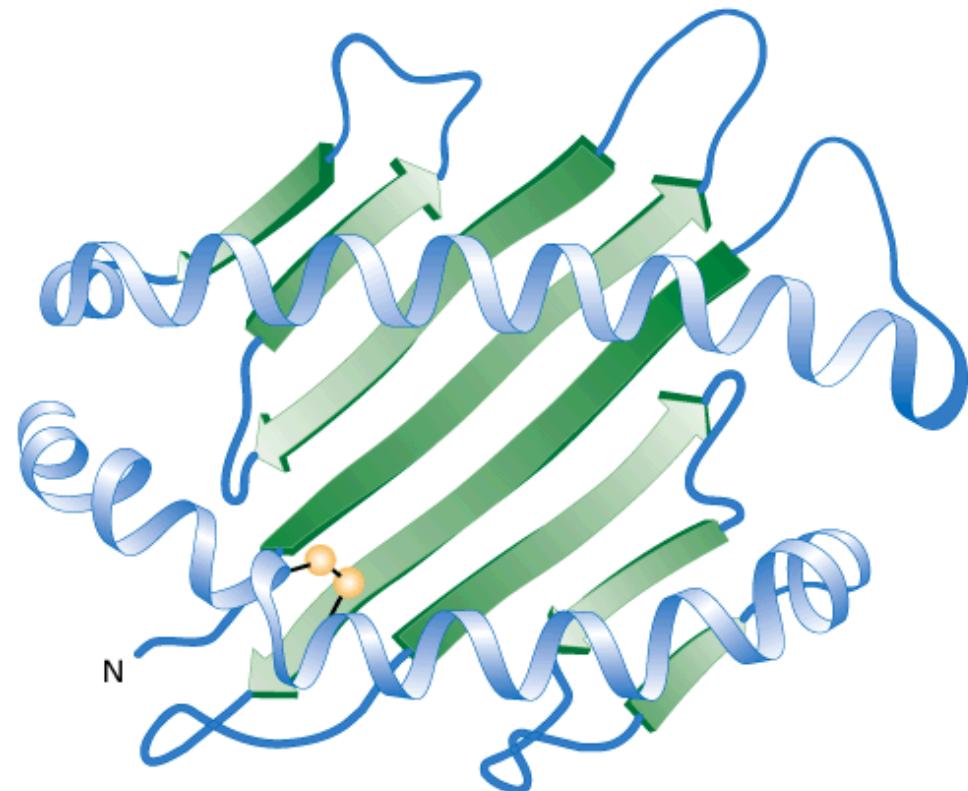
Les feuillets plissés β sont un peu tordus



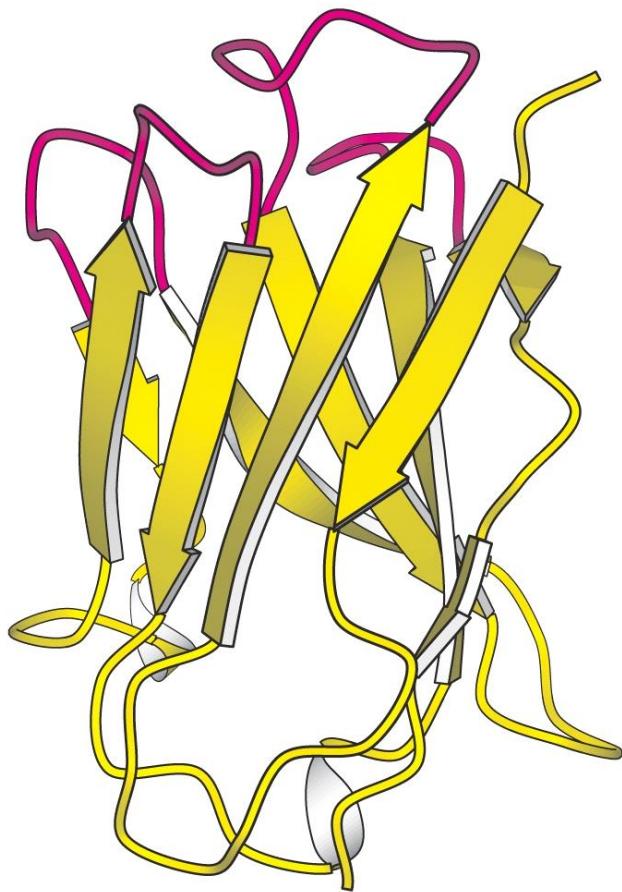
Organisation de la structure des protéines

Formation des **structures secondaires**:

- hélice α
- feuillet plissé β
- boucles

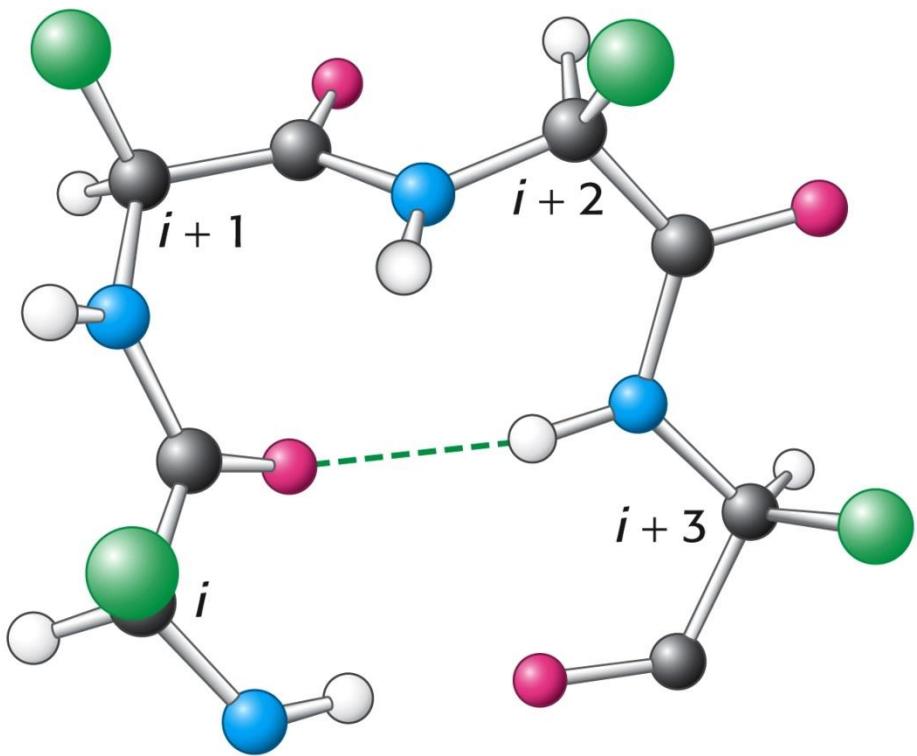


Les coudes d'inversion et les boucles (loops)



Les coudes d'inversion et les boucles sont nécessaire pour **changer la direction** de la chaîne polypeptide dans une protéine

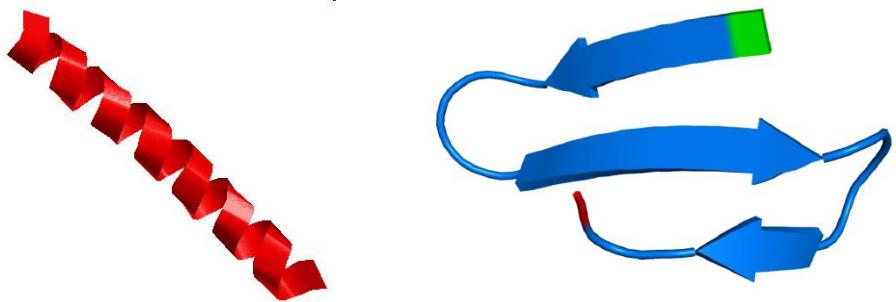
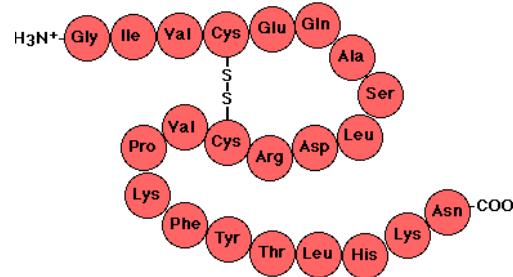
Coudes d'inversion



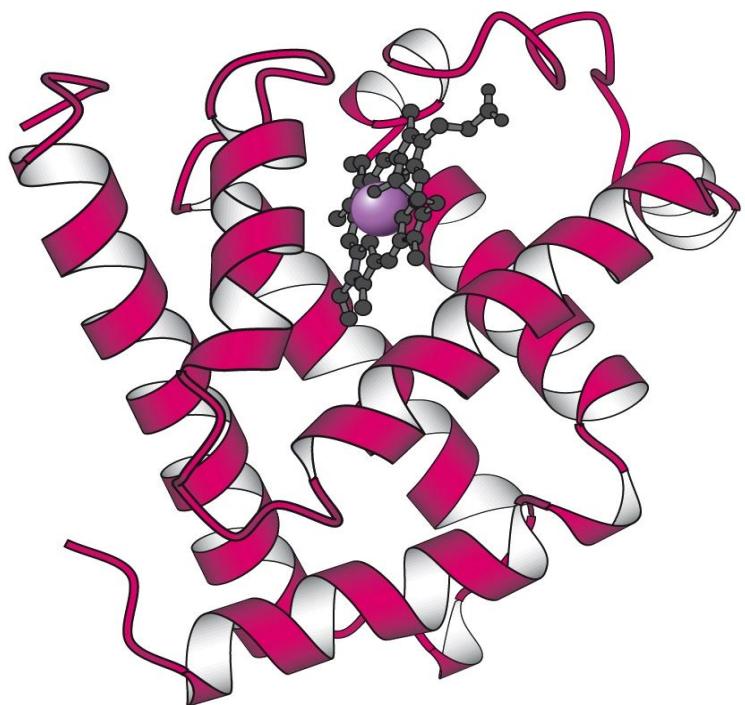
- Le groupe CO d'un résidu i est lié à un groupe NH d'un résidu $i+3$ par une liaison hydrogène
- Les boucles n'ont pas des structures régulières comme les hélices α et les feuillets β

Hiérarchie des structures

- Structure primaire
- Structure secondaire
 - hélice α
 - feuillet plissé β
 - boucle
 - e.g. coude d'inversion
- *Structure tertiaire?*



La structure tertiaire



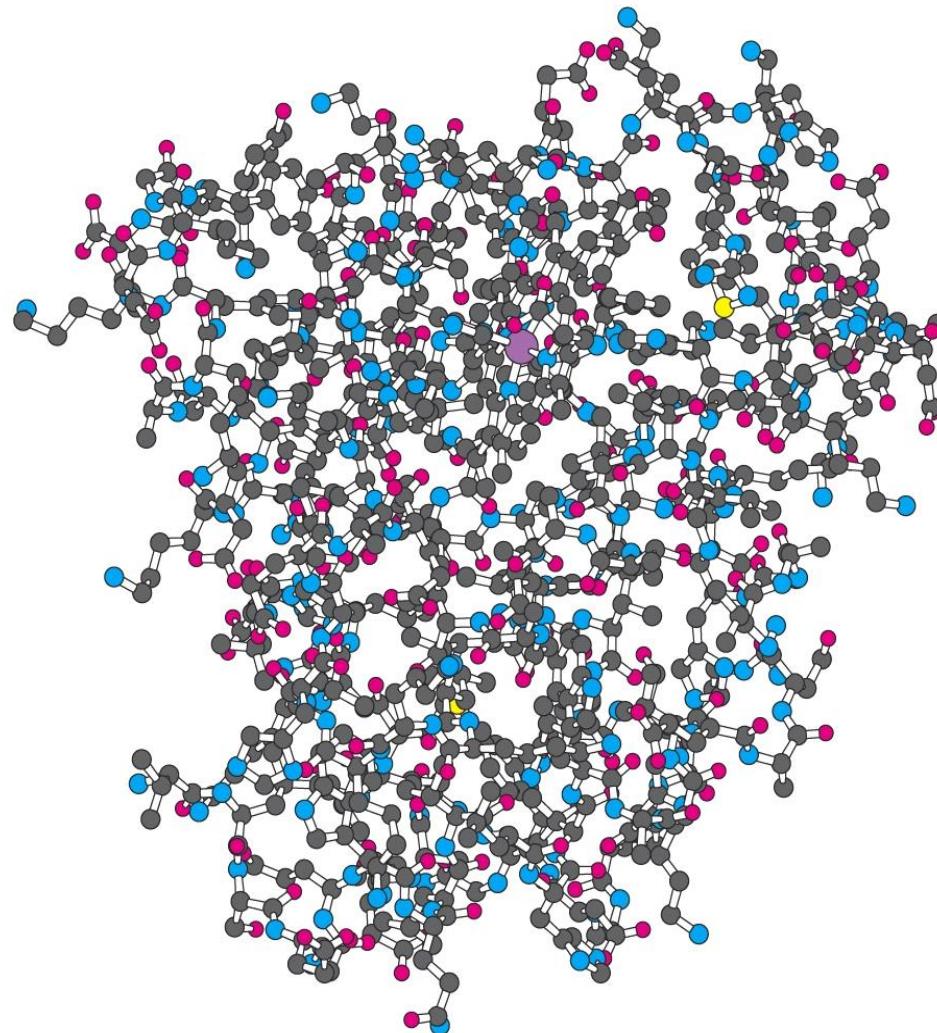
Myoglobin

- La structure d'ensemble de la chaîne polypeptidique d'une protéine = structure tertiaire
- Les structures secondaires sont tenues ensemble par des liaisons non-covalentes

La première structure tertiaire d'une protéine: la myoglobine

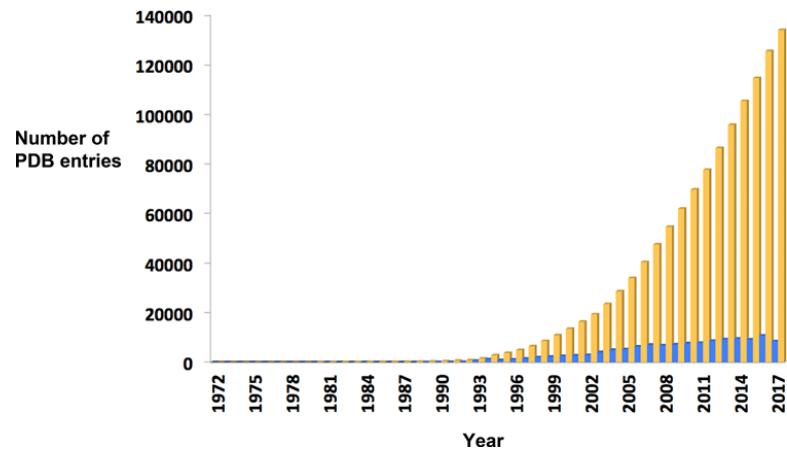


John Kendrew
Cambridge
Prix Nobel en 1962

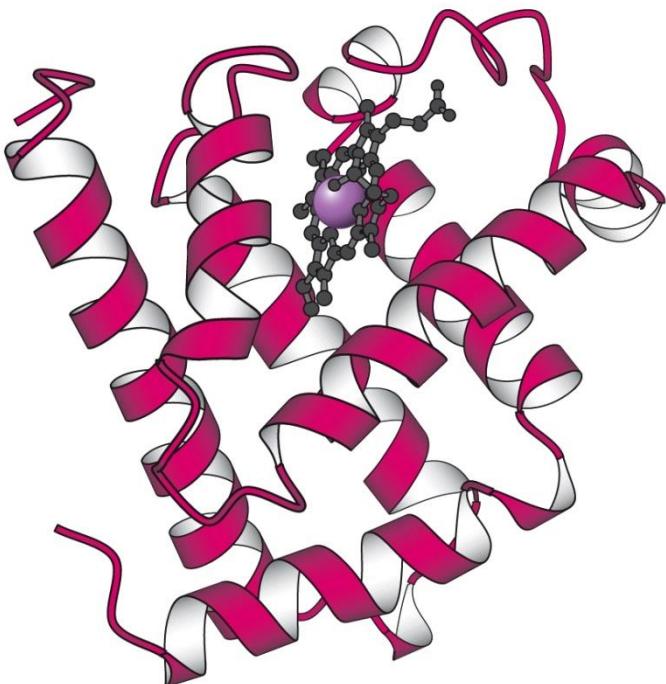




Aujourd'hui (2020) plus de 150'000 structures; les « coordinates » pour chaque structure peuvent être retrouvées sur le site <http://www.rcsb.org/pdb>

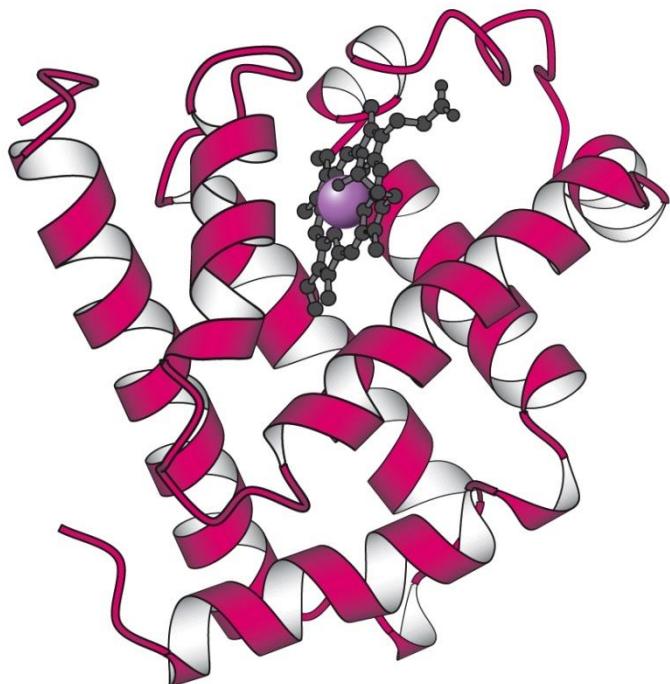


La structure de la myoglobine



- 153 aminoacides
- 70% des aminoacides de la myoglobine forment des hélices α
- Peut fixer un molécule d'oxygène
- Groupe hème

La structure de la myoglobine



- 153 aminoacides
- 70% des aminoacides de la myoglobine forment des hélices α
- Peut fixer un molécule d'oxygène
- Groupe hème

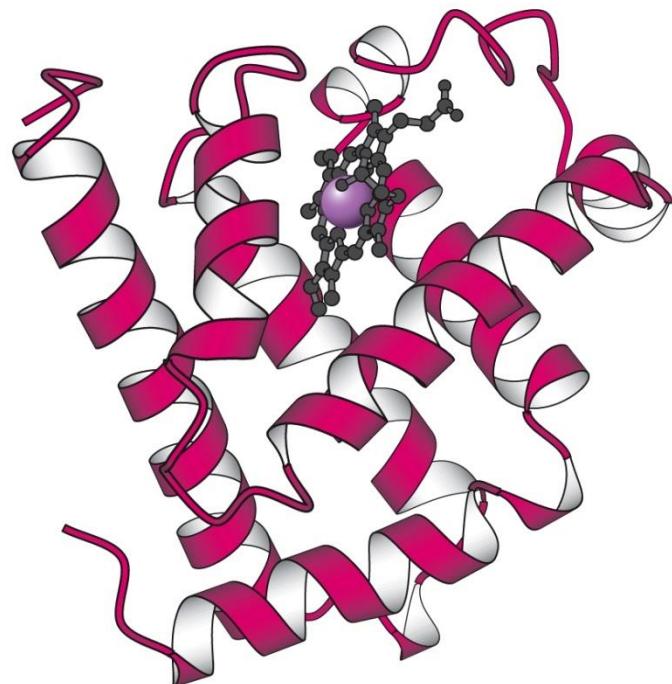
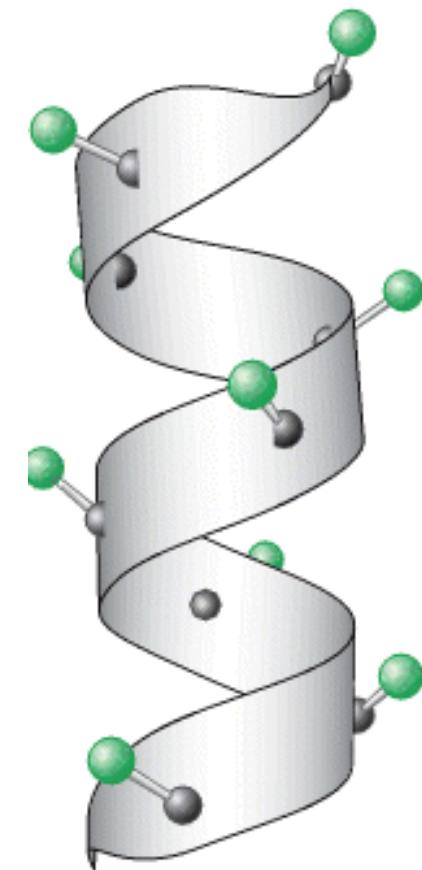
Quels sont les dimensions d'une protéine comme la myoglobine?

1mm? 1 μ m? 1nm? 1Å?

Dimensions d'une protéine

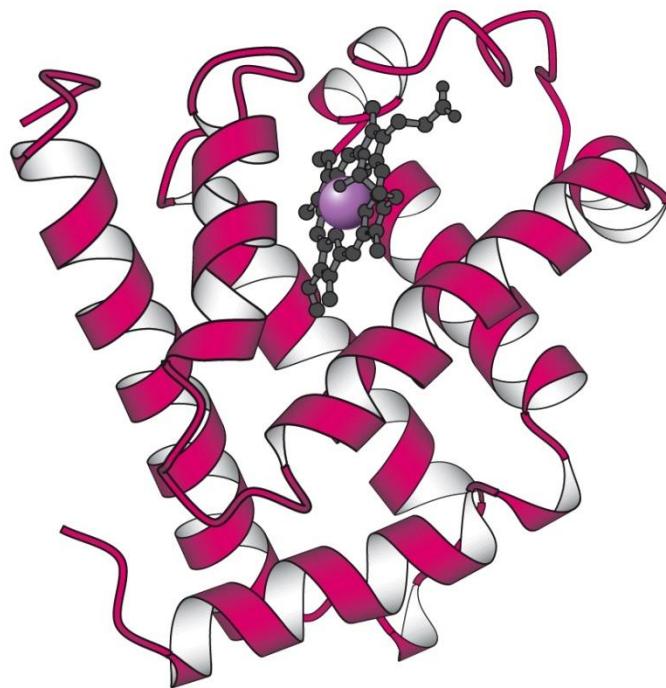
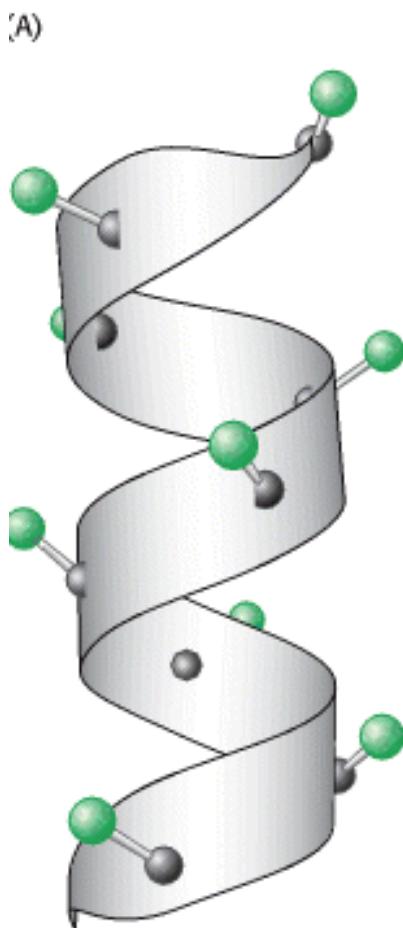
Pas de
l'hélice =
 5.4 \AA

(A)



Dimensions d'une protéine

Pas de
l'hélice =
 5.4 \AA

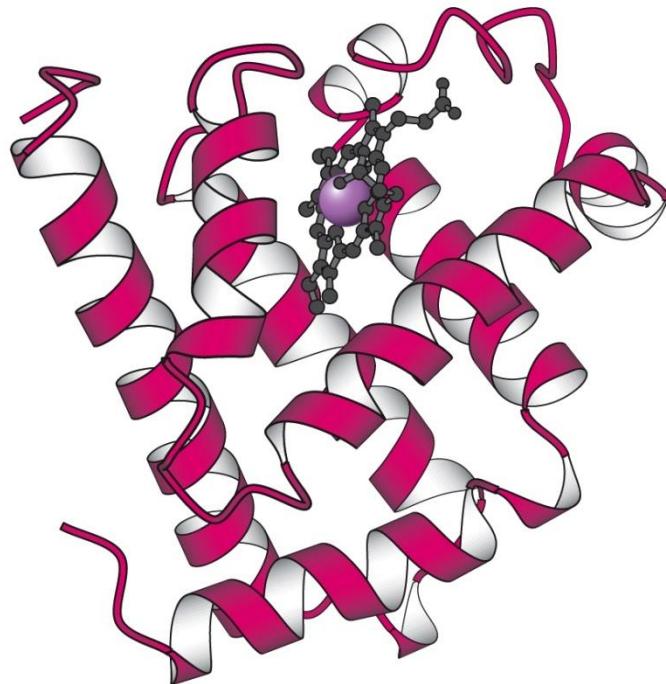
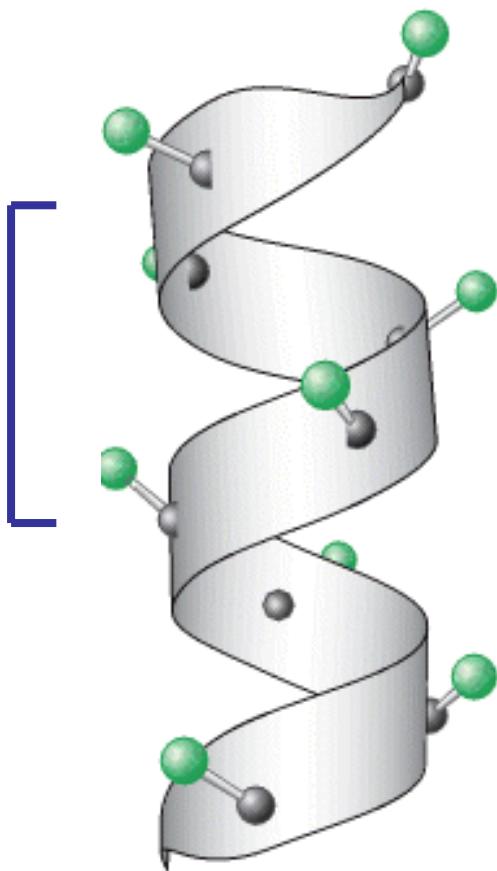


Dimensions: $45 \times 35 \times 25 \text{ \AA}$

Dimensions d'une protéine

(A)

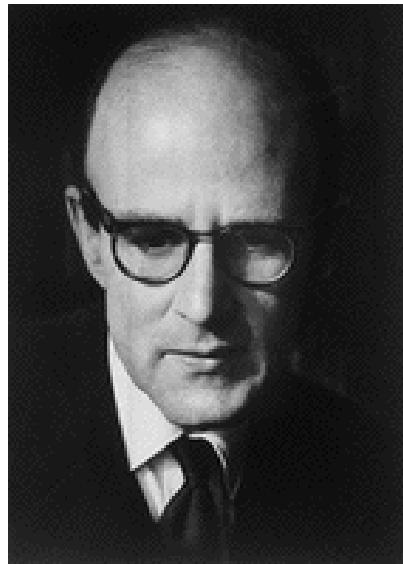
Pas de
l'hélice =
 5.4 \AA



Dimensions: $45 \times 35 \times 25 \text{ \AA}$

Est-ce qu'on peut voir la protéine avec un microscope photonique (résolution = 400 nm)?

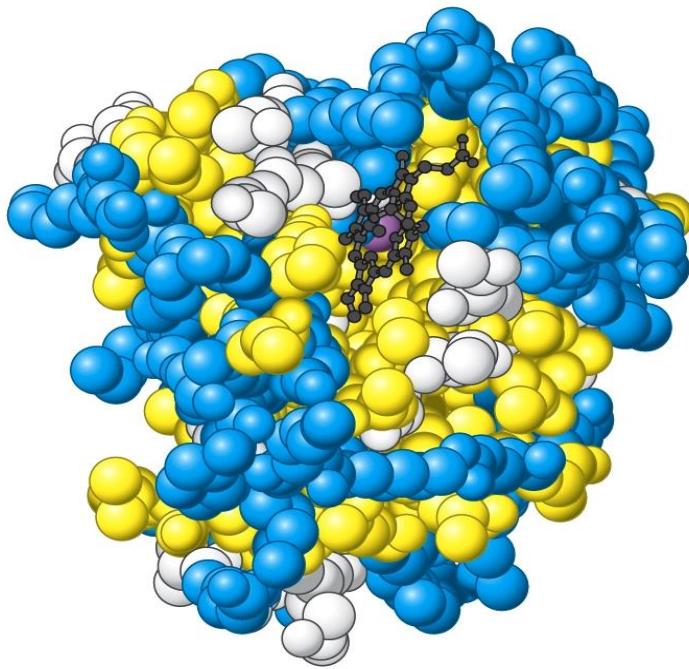
La structure de l'hémoglobine



Max Perutz, Cambridge
Prix Nobel en 1962
Structure de l'hémoglobine

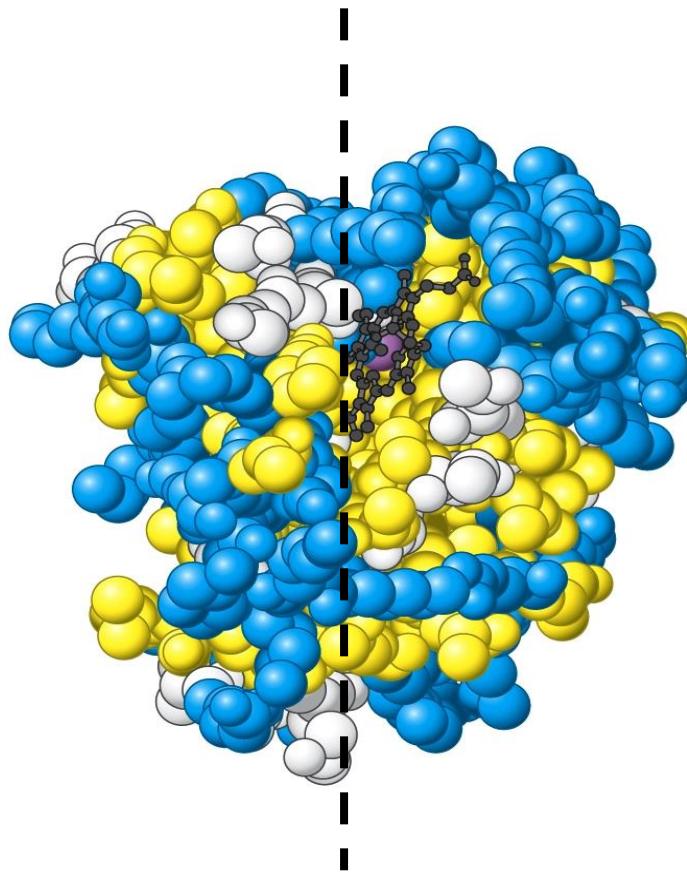


Distribution des aminoacides dans une protéine



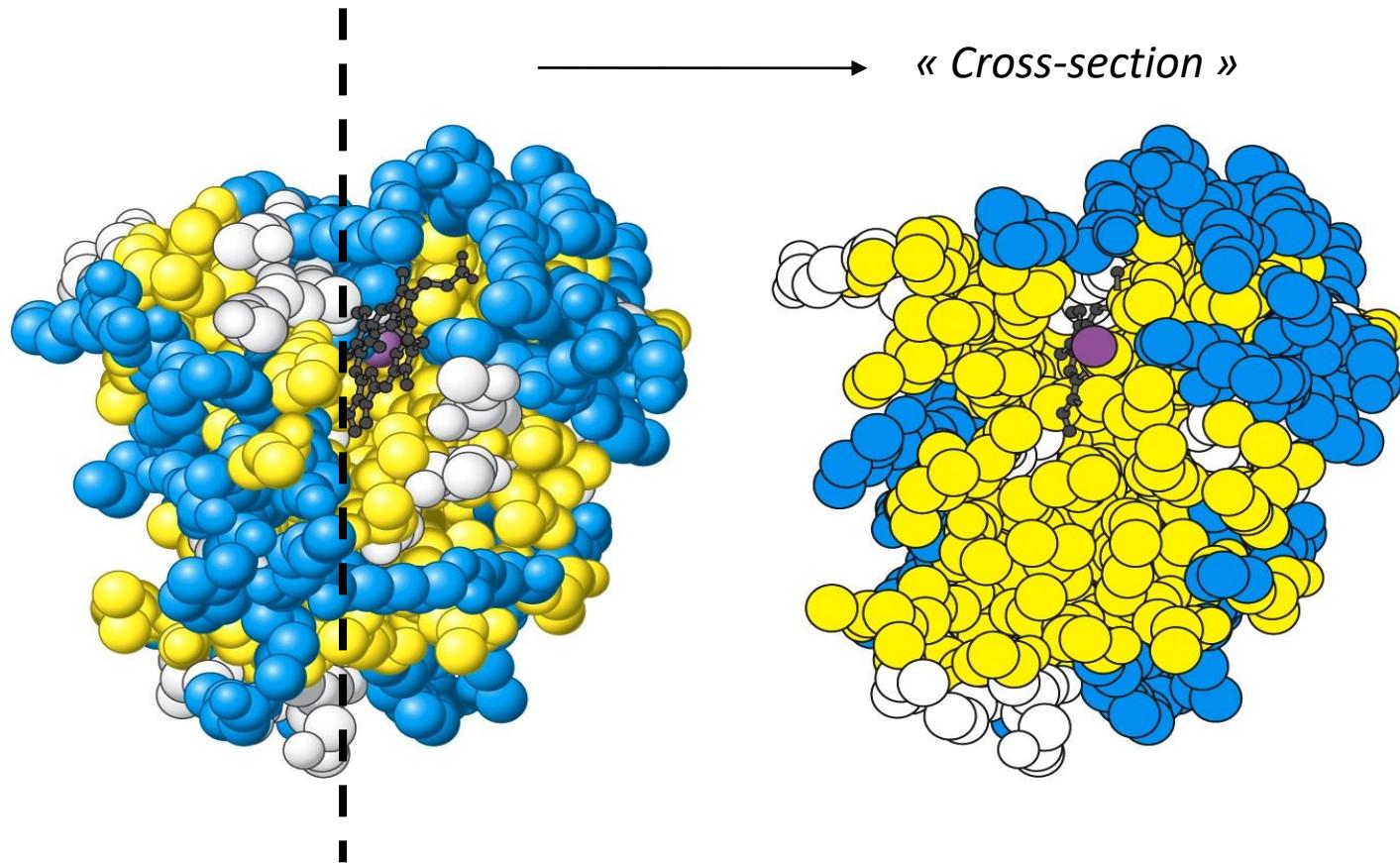
- Bleu: aminoacides chargés
- Jaune: aminoacides hydrophobes
- Blanc: tous les autres

Distribution des aminoacides dans une protéine



- Bleu: aminoacides chargés
- Jaune: aminoacides hydrophobes
- Blanc: tous les autres

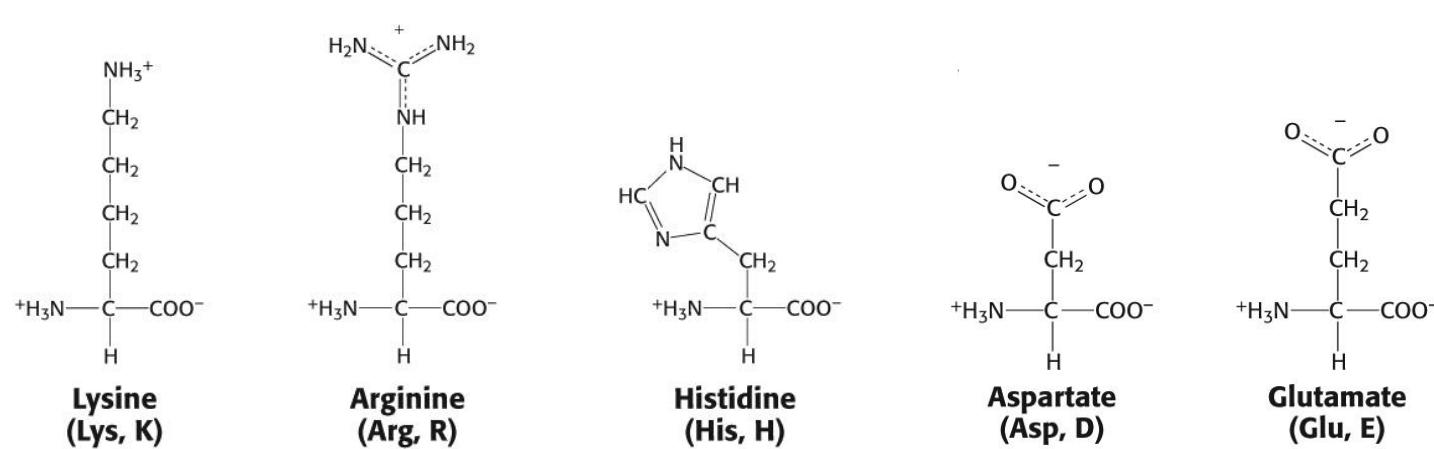
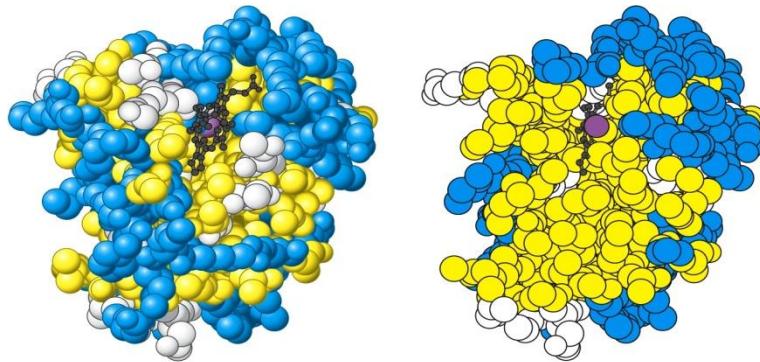
Distribution des aminoacides dans une protéine



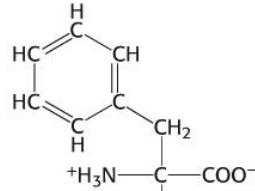
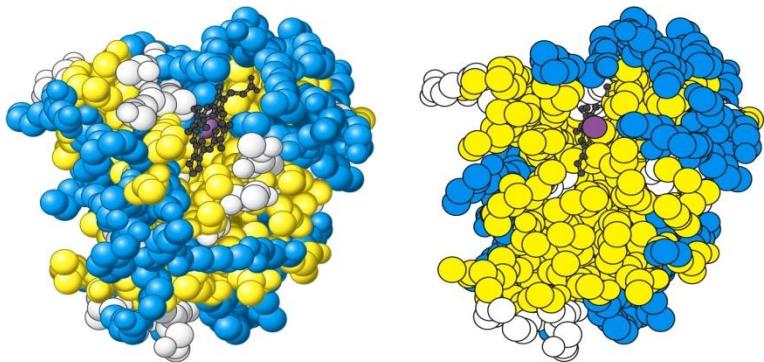
- Bleu: aminoacides chargés
- Jaune: aminoacides hydrophobes
- Blanc: tous les autres

Pourquoi est-ce qu'on trouve cette distribution des aminoacides?

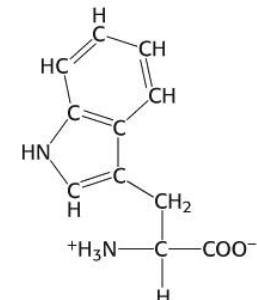
Aminoacides chargé



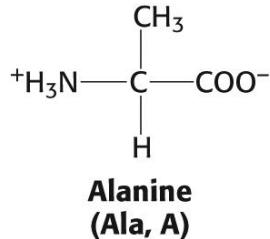
Aminoacides hydrophobes



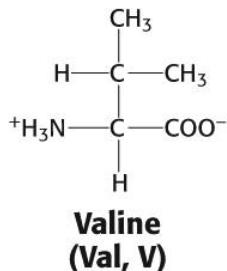
**Phenylalanine
(Phe, F)**



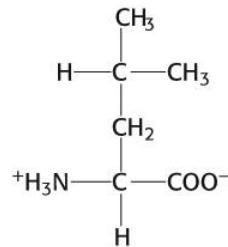
**Tryptophan
(Trp, W)**



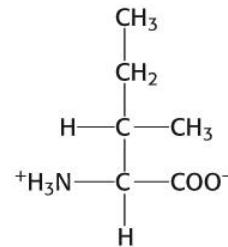
**Alanine
(Ala, A)**



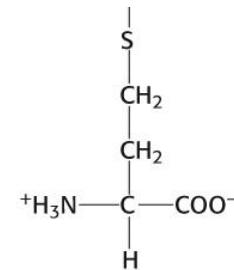
**Valine
(Val, V)**



**Leucine
(Leu, L)**



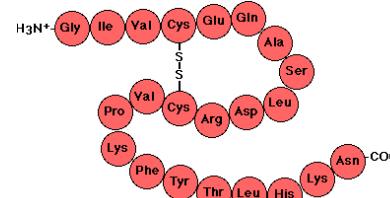
**Isoleucine
(Ile, I)**



**Methionine
(Met, M)**

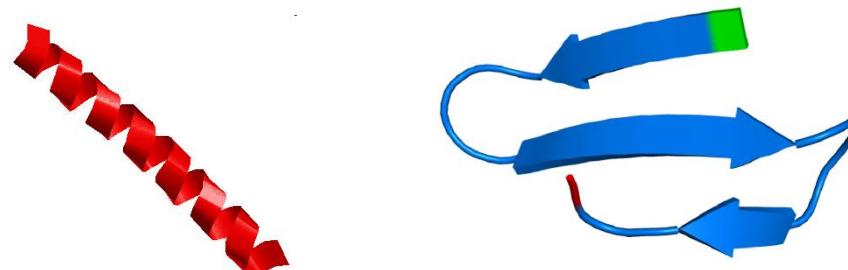
Hiérarchie des structures

- Structure primaire

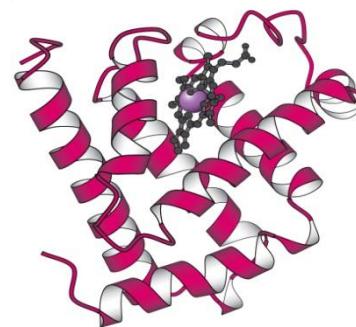


- Structure secondaire

- hélice α
- feuillet plissé β
- coude d'inversion
- boucle

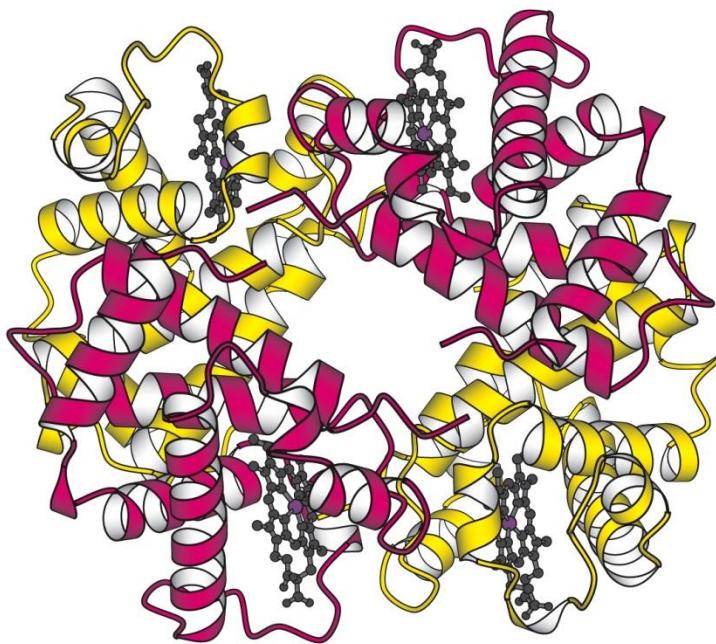


- Structure tertiaire



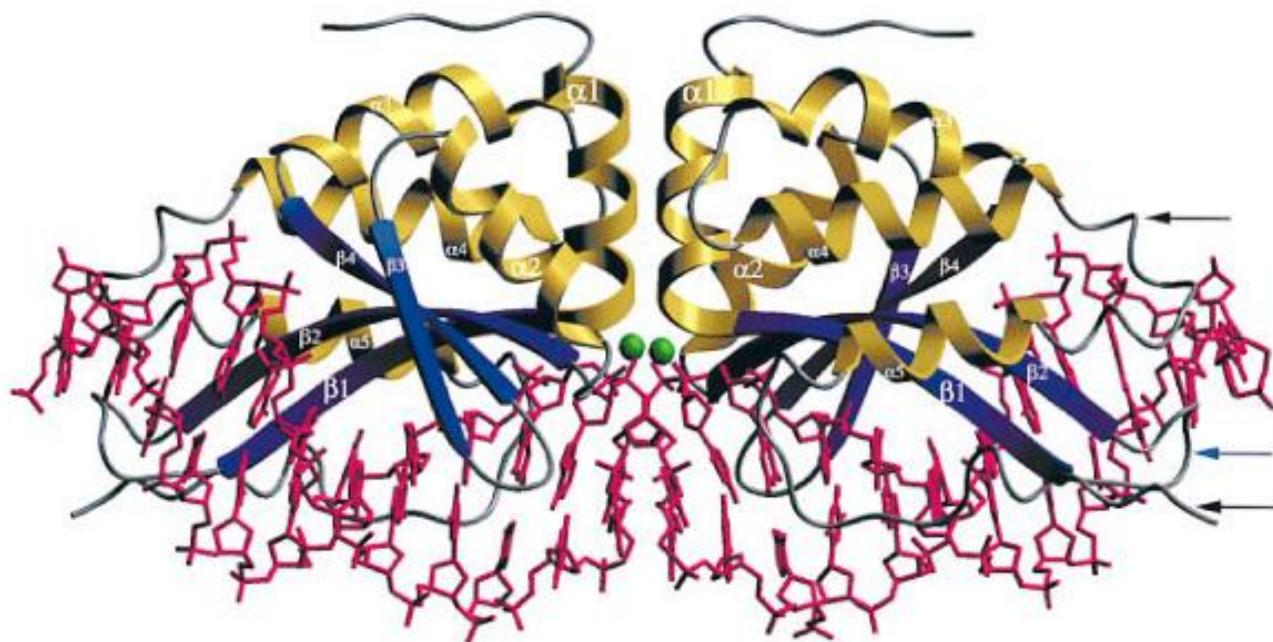
- *Structure quaternaire?*

La structure quaternaire des protéines



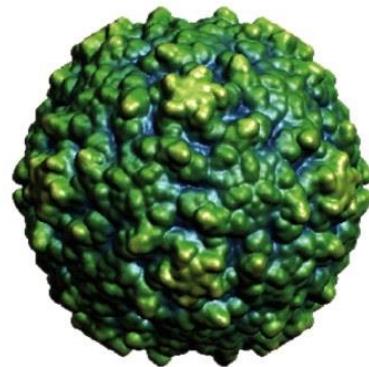
Le tétramère $\alpha_2\beta_2$ de l'hémoglobine humaine

La structure quaternaire des protéines

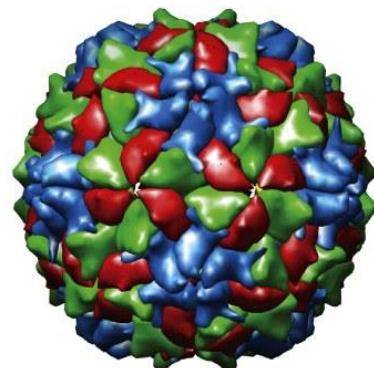


Cre endonuclease (homodimer)

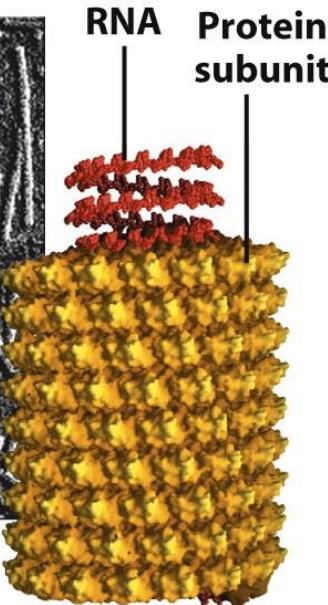
Structure quaternaire de protéines: capsides des virus



(a)



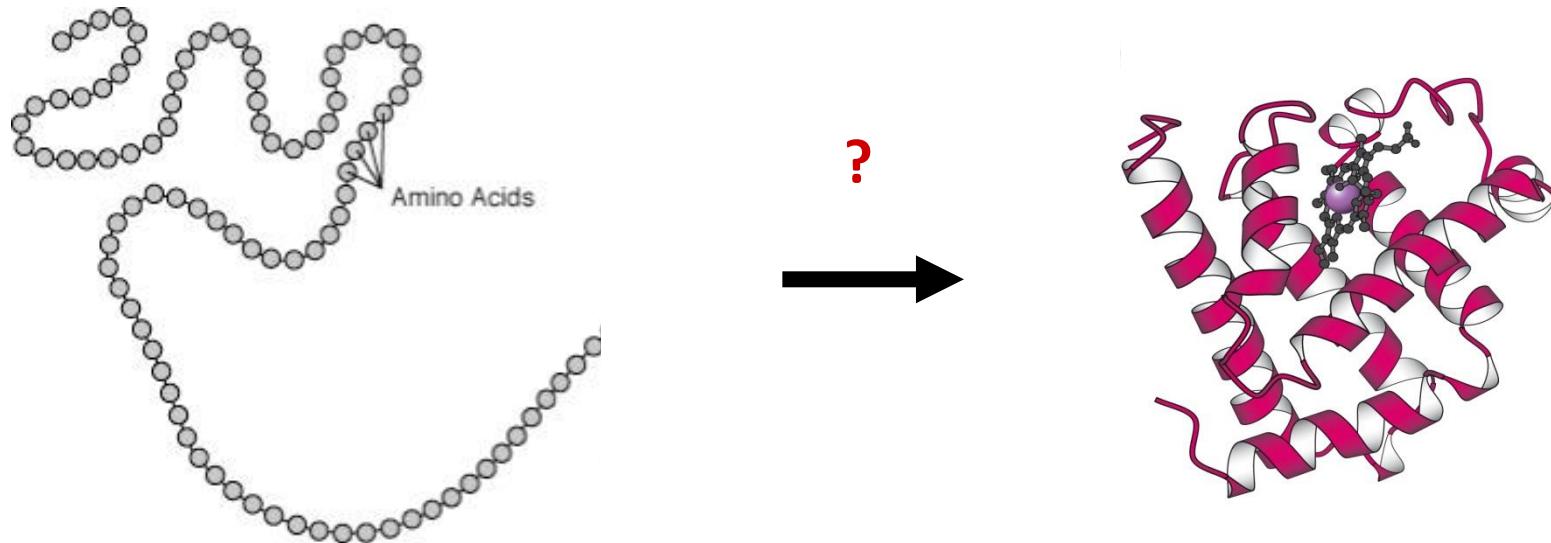
Poliovirus
(derived from
PDB ID 2PLV)



(b)

Tobacco mosaic
virus (derived
from PDB ID
1VTM)

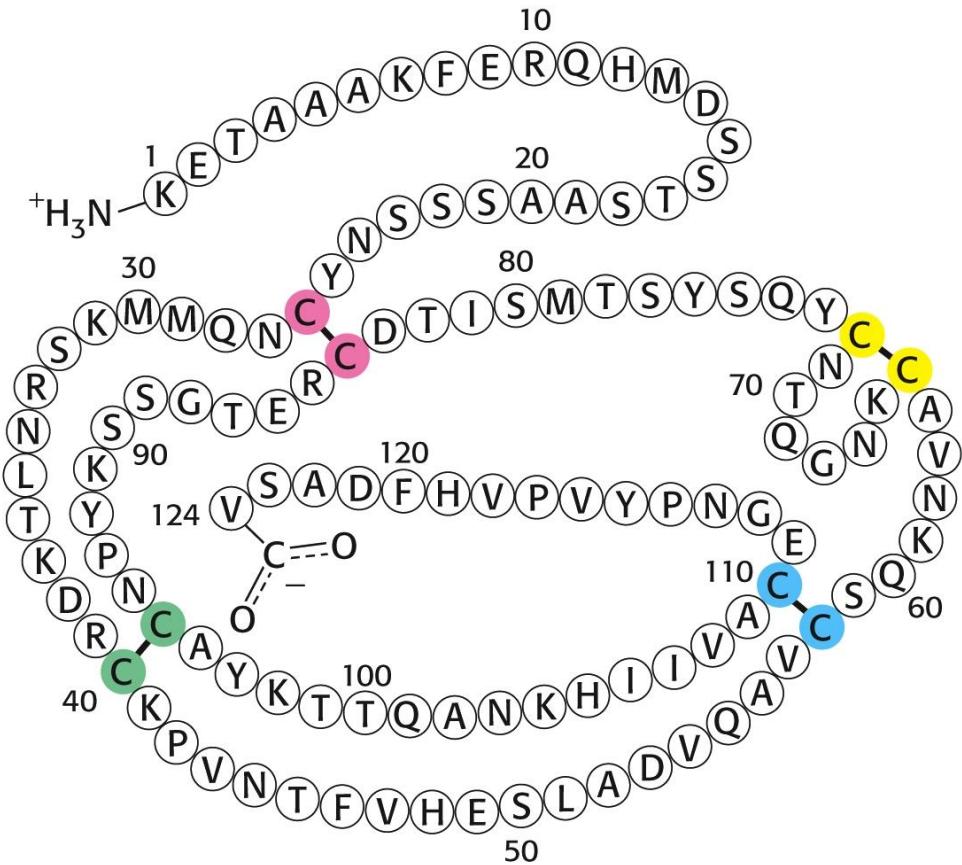
*Est-ce que la séquence d'une protéine (structure primaire)
détermine sa structure tridimensionnelle?*



Expérience de Christian Anfinsen (1950)

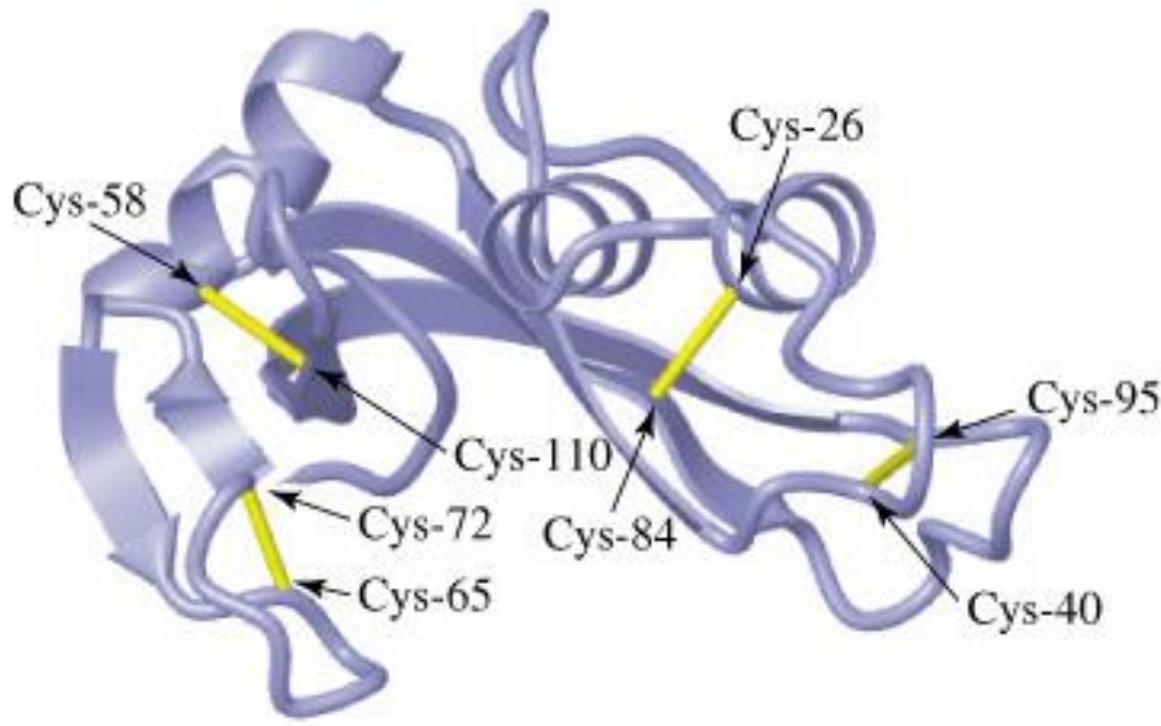


Christian Anfinsen
NIH
Prix Nobel en 1972



Séquence de la ribonucléase bovine
(124 aminoacides, 4 liaisons disulfures)

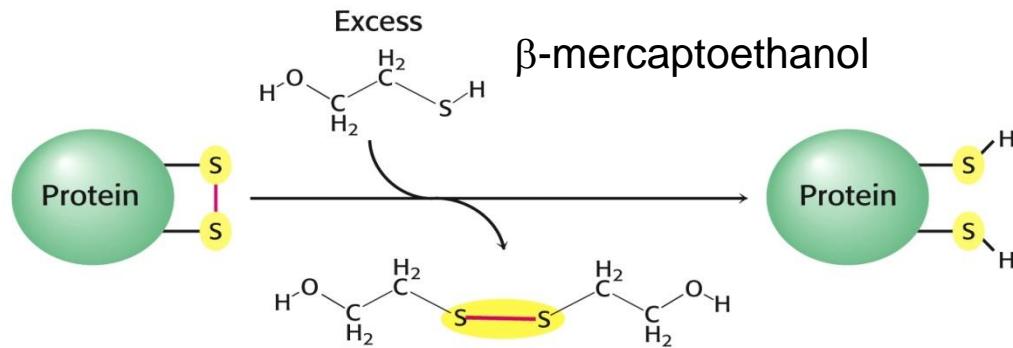
Structure de la ribonucléase bovine



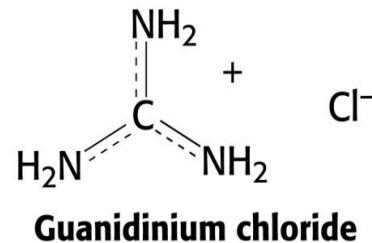
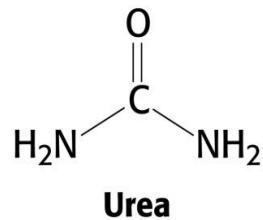
Comment est-ce qu'on peut détruire la structure tridimensionnelle d'une protéine?

Une protéine peut être transformée en une forme dénaturée par certains réactifs

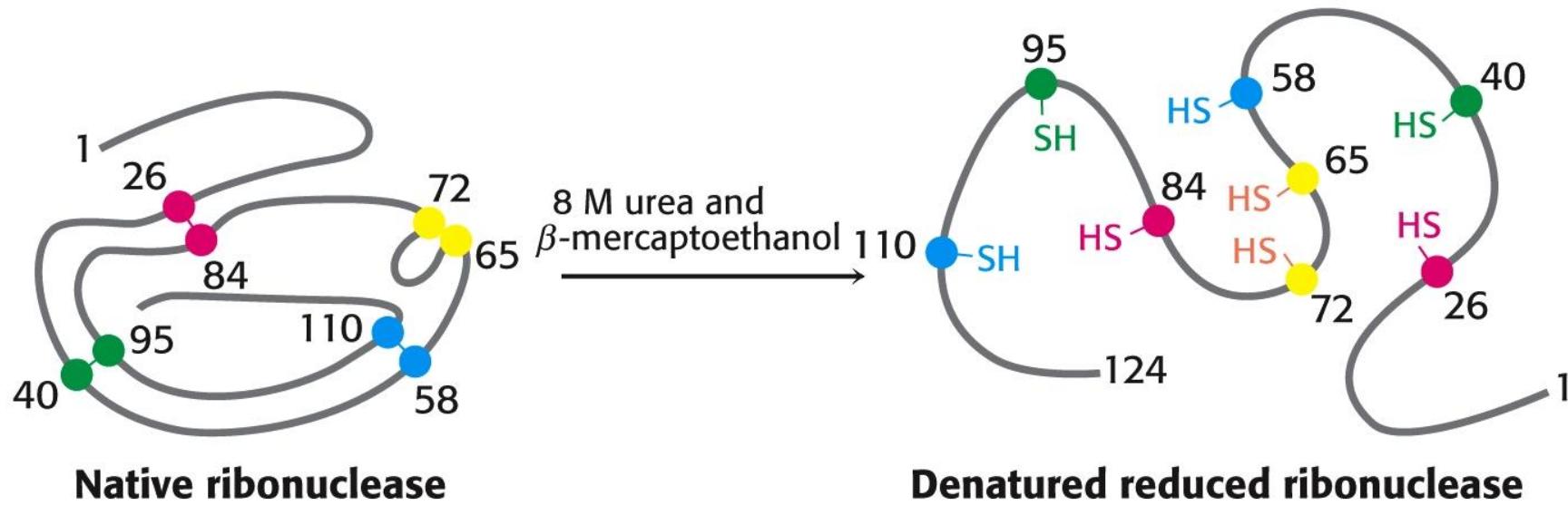
Interactions covalentes
(liaisons disulfures):



Interactions non-covalentes:

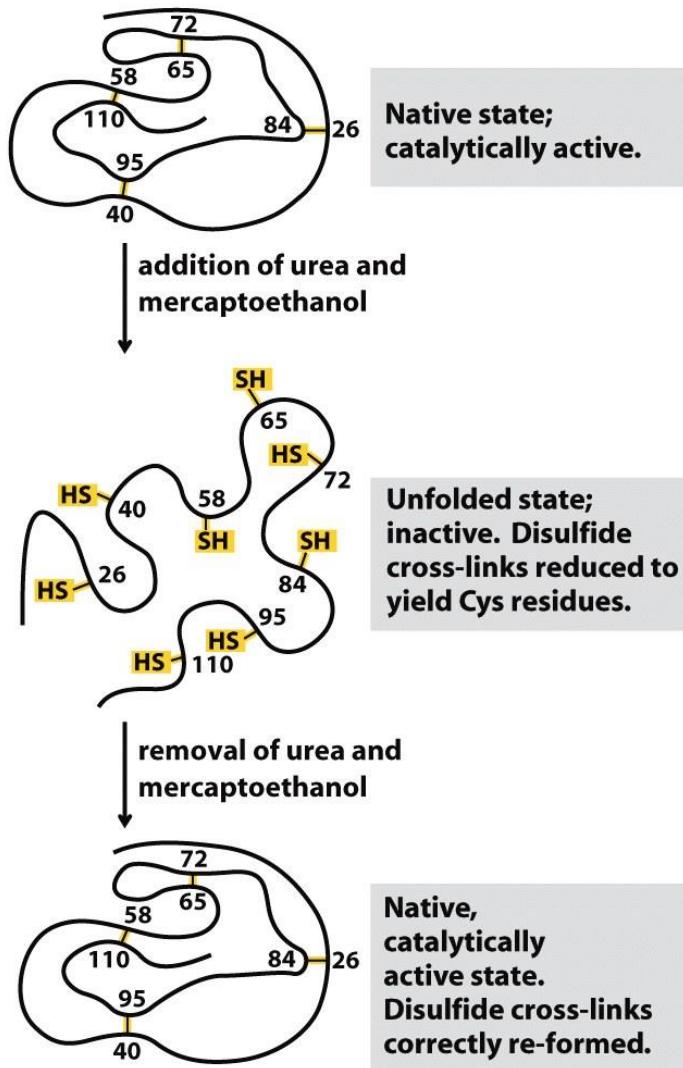


Une protéine peut être transformée en une forme dénaturée par certains réactifs



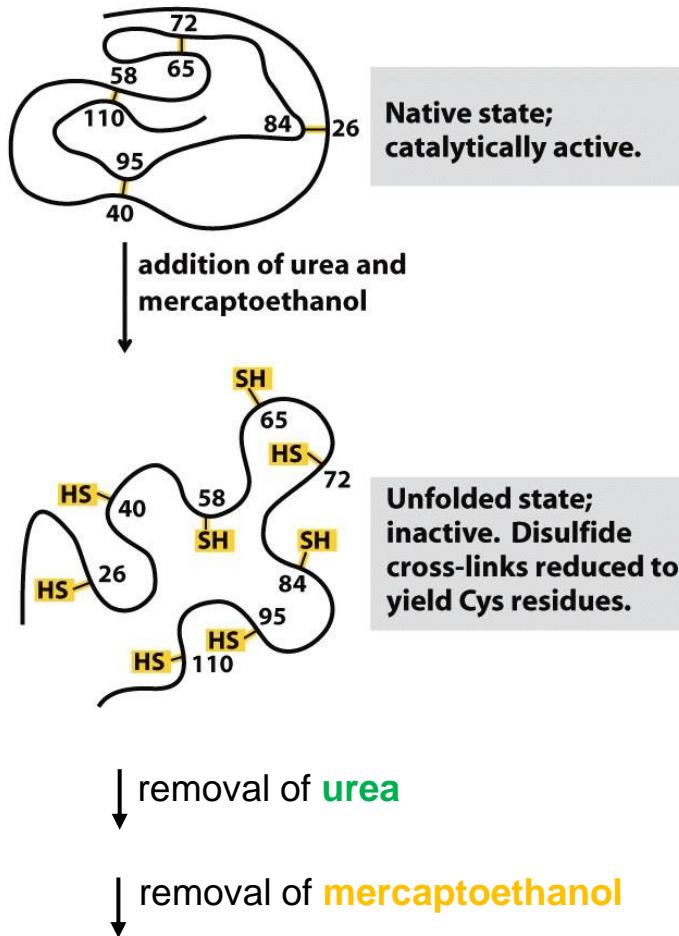
→ Christian Anfinsen avait enlevé les réactives urée et β -mercaptopethanol

La dénaturation de la ribonucléase est réversible

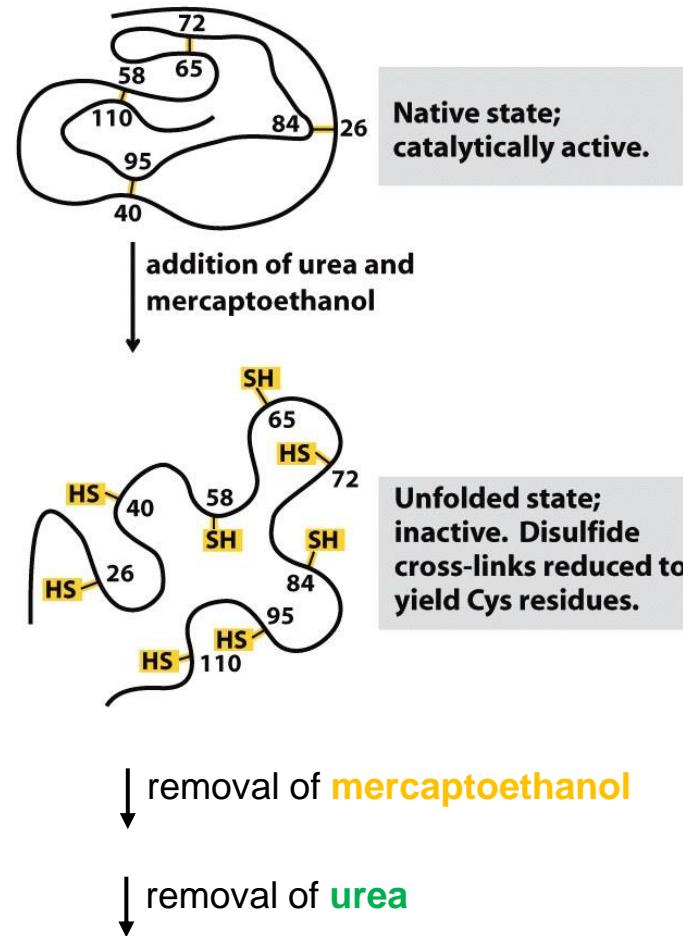


- Après la dénaturation, la ribonucléase a retrouvé la même activité qu'avant
- L'information pour la structure tridimensionnelle est complètement contenue dans la séquence primaire!**

L'importance des liaisons disulfures



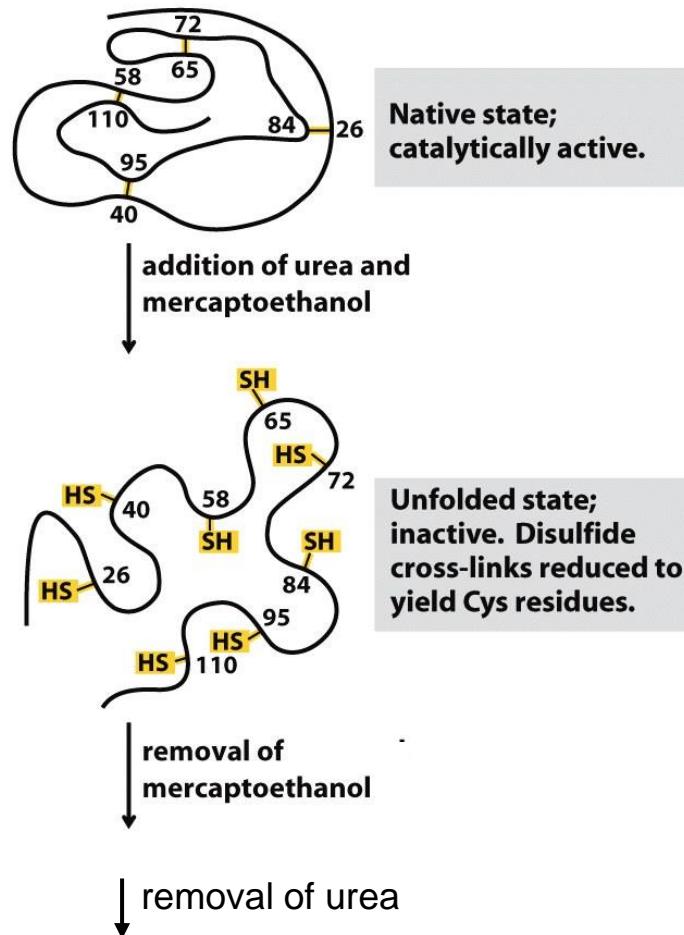
La ribonucléase a 100% de l'activité de l'enzyme native



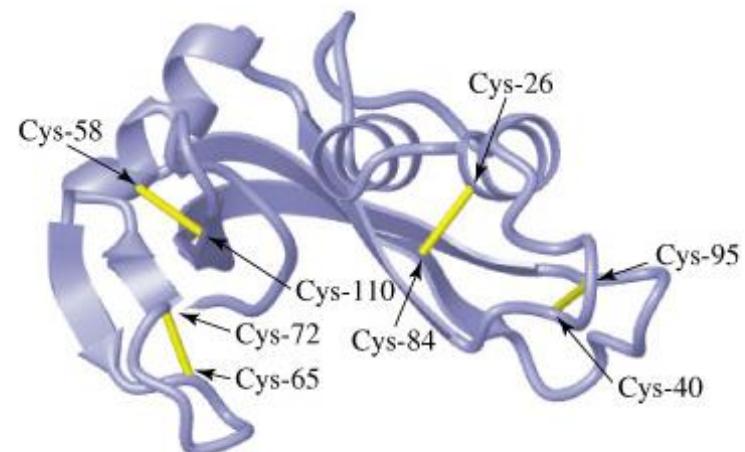
La ribonucléase a seulement 1% de l'activité de l'enzyme native

Pourquoi?

L'importance des liaisons disulfures

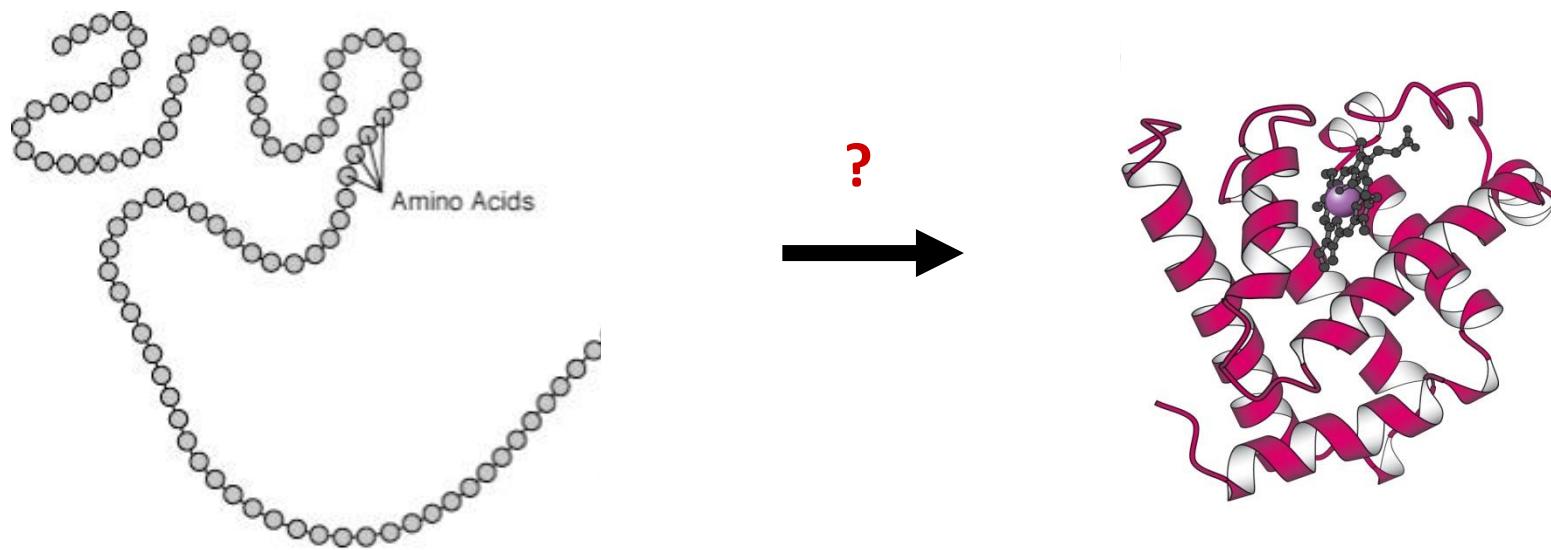


Il y a 105 façons différentes de connecter 8 cystéines pour former 4 liaisons disulfures

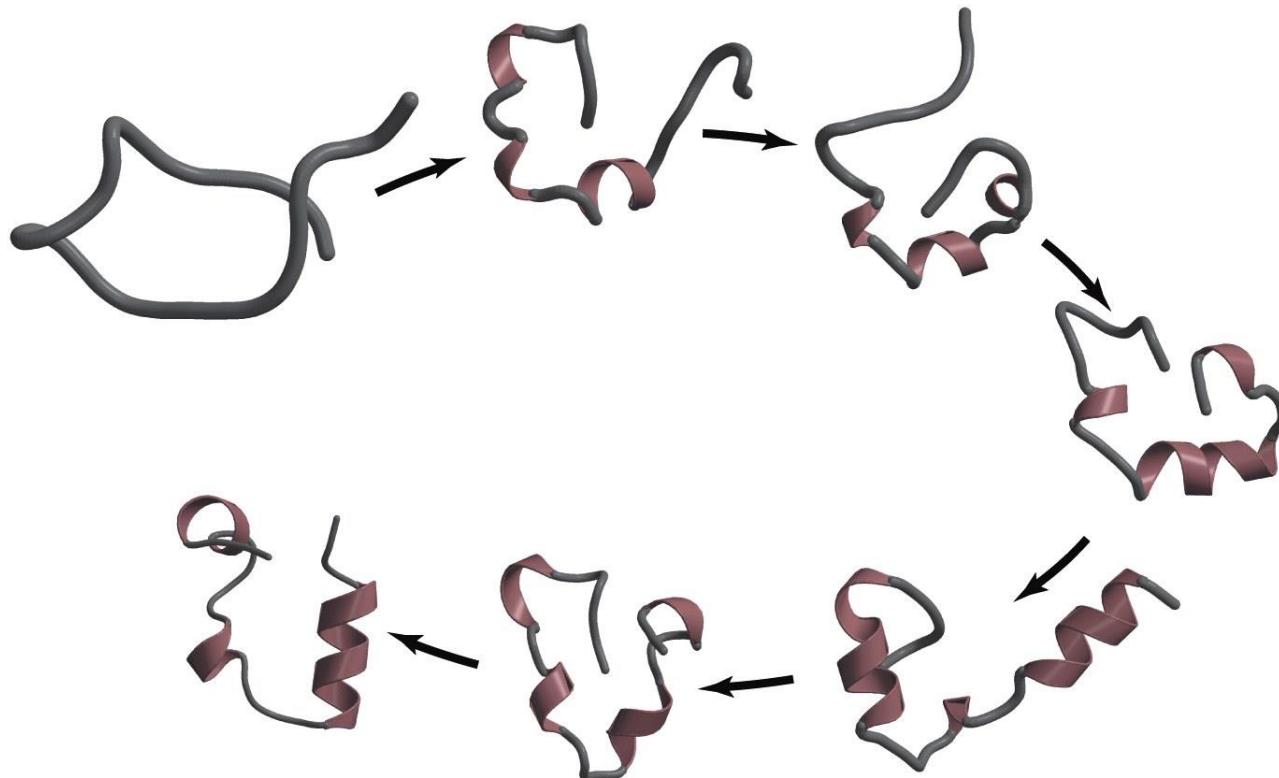


La ribonucléase a seulement 1% de l'activité de l'enzyme native

Est-ce qu'on peut prévoir la structure tridimensionnelle d'une protéine si on connaît la séquence?

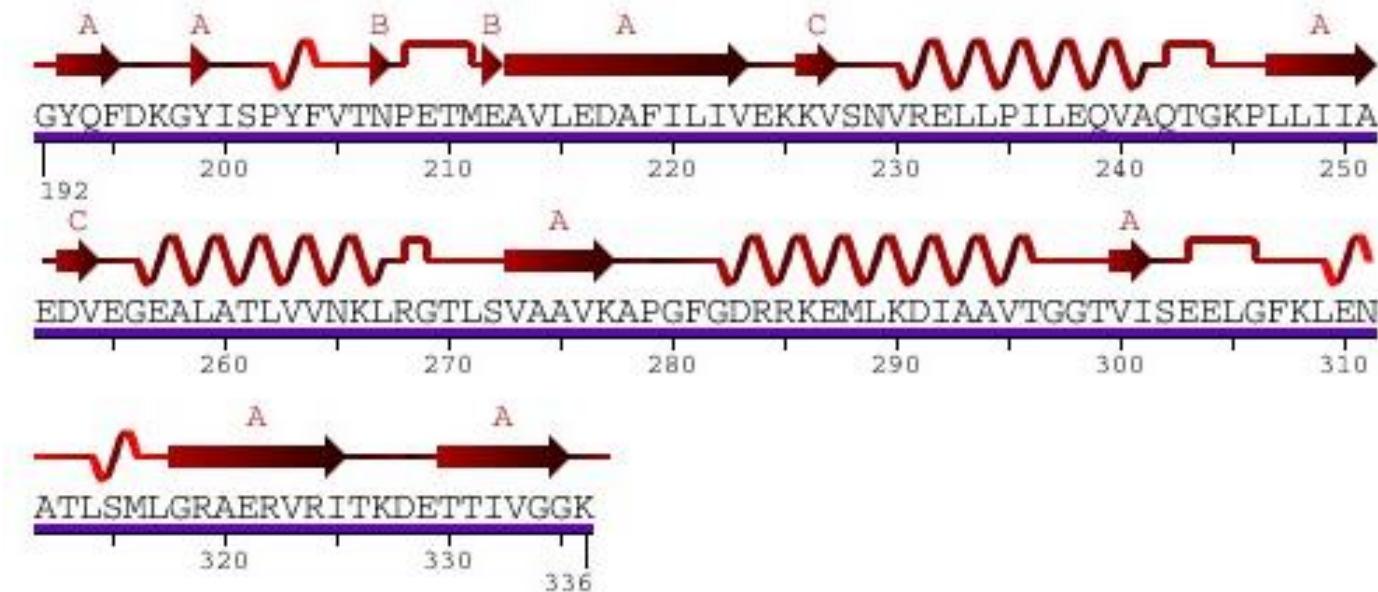


Calculation de la structure d'une protéine



The folding pathway of a 36-residue segment of the protein villin (an actin-binding protein found principally in the microvilli lining the intestine) was simulated by computer. The process started with the randomly coiled peptide and 3,000 surrounding water molecules in a virtual “water box.” The molecular motions of the peptide and the effects of the water molecules were taken into account in mapping the most likely paths to the final structure among the countless alternatives. The simulated folding took place in a theoretical time span of 1 ms.

Est-ce qu'on peut prévoir des structures secondaires si on connaît la séquence d'une protéine?



La probabilité de trouver un certain aminoacide dans une certaine structure secondaire

hélice α

feuillet β

coude

TABLE 3.3 Relative frequencies of amino acid residues in secondary structures

| Amino acid | α helix | β sheet | Turn |
|------------|----------------|---------------|------|
| Ala | 1.29 | 0.90 | 0.78 |
| Cys | 1.11 | 0.74 | 0.80 |
| Leu | 1.30 | 1.02 | 0.59 |
| Met | 1.47 | 0.97 | 0.39 |
| Glu | 1.44 | 0.75 | 1.00 |
| Gln | 1.27 | 0.80 | 0.97 |
| His | 1.22 | 1.08 | 0.69 |
| Lys | 1.23 | 0.77 | 0.96 |
| Val | 0.91 | 1.49 | 0.47 |
| Ile | 0.97 | 1.45 | 0.51 |
| Phe | 1.07 | 1.32 | 0.58 |
| Tyr | 0.72 | 1.25 | 1.05 |
| Trp | 0.99 | 1.14 | 0.75 |
| Thr | 0.82 | 1.21 | 1.03 |
| Gly | 0.56 | 0.92 | 1.64 |
| Ser | 0.82 | 0.95 | 1.33 |
| Asp | 1.04 | 0.72 | 1.41 |
| Asn | 0.90 | 0.76 | 1.28 |
| Pro | 0.52 | 0.64 | 1.91 |
| Arg | 0.96 | 0.99 | 0.88 |

alanine
glutamate
leucine

valine
isoleucine

glycine
arginine
proline

Note: The amino acids are grouped according to their preference for α helices (top group), β sheets (second group), or turns (third group). Arginine shows no significant preference for any of the structures.

After T. E. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties*, 2d ed.
(W. H. Freeman and Company, 1992), p. 256.

Est-ce que la séquence VDLLKN a une structure hélice α ou feuillet β ?

hélice α

feuillet β

coude

TABLE 3.3 Relative frequencies of amino acid residues in secondary structures

| Amino acid | α helix | β sheet | Turn |
|------------|----------------|---------------|------|
| Ala | 1.29 | 0.90 | 0.78 |
| Cys | 1.11 | 0.74 | 0.80 |
| Leu | 1.30 | 1.02 | 0.59 |
| Met | 1.47 | 0.97 | 0.39 |
| Glu | 1.44 | 0.75 | 1.00 |
| Gln | 1.27 | 0.80 | 0.97 |
| His | 1.22 | 1.08 | 0.69 |
| Lys | 1.23 | 0.77 | 0.96 |
| Val | 0.91 | 1.49 | 0.47 |
| Ile | 0.97 | 1.45 | 0.51 |
| Phe | 1.07 | 1.32 | 0.58 |
| Tyr | 0.72 | 1.25 | 1.05 |
| Trp | 0.99 | 1.14 | 0.75 |
| Thr | 0.82 | 1.21 | 1.03 |
| Gly | 0.56 | 0.92 | 1.64 |
| Ser | 0.82 | 0.95 | 1.33 |
| Asp | 1.04 | 0.72 | 1.41 |
| Asn | 0.90 | 0.76 | 1.28 |
| Pro | 0.52 | 0.64 | 1.91 |
| Arg | 0.96 | 0.99 | 0.88 |

alanine
glutamate
leucine

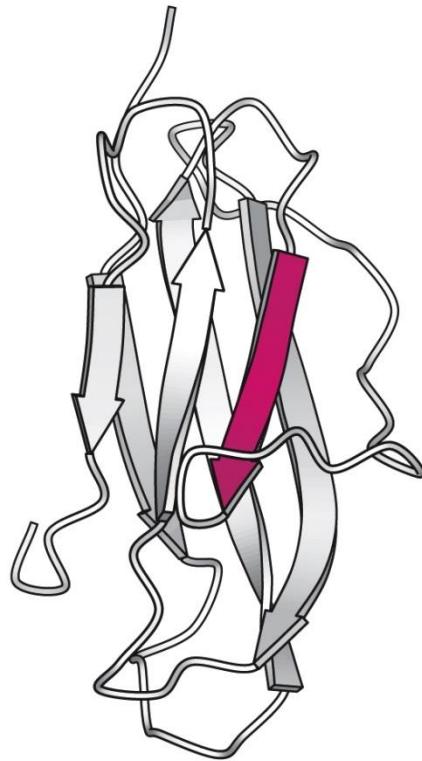
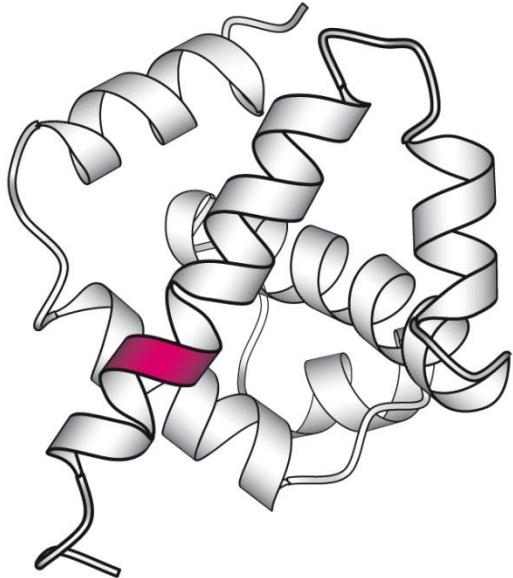
valine
isoleucine

glycine
arginine
proline

Note: The amino acids are grouped according to their preference for α helices (top group), β sheets (second group), or turns (third group). Arginine shows no significant preference for any of the structures.

After T. E. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties*, 2d ed.
(W. H. Freeman and Company, 1992), p. 256.

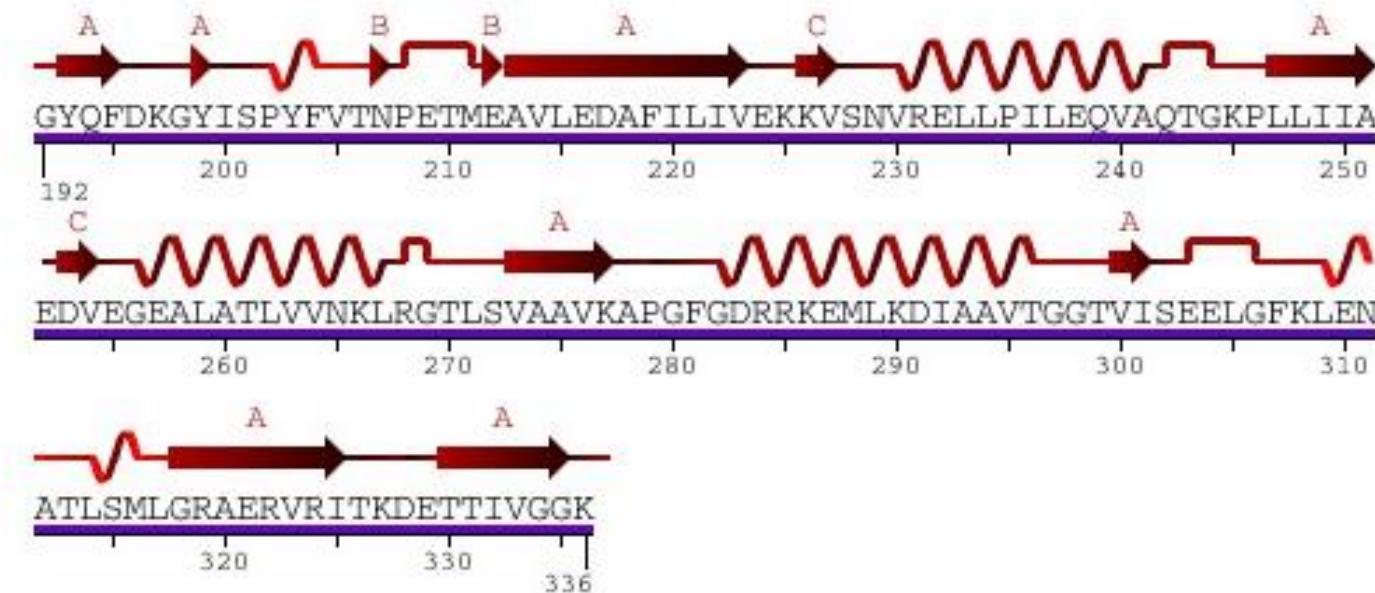
Une même séquence peut avoir des conformations différentes dans des protéines différentes



Séquence:
VDLLKN
(en rouge)

→ Importance des interactions tertiaires

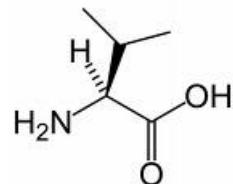
Est-ce qu'on peut prévoir des structures secondaires si on connaît la séquence d'une protéine?



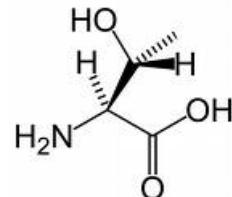
→ Non, mais on peut calculer des probabilités pour trouver des hélices α ou feuillets β

Pourquoi est-ce que quelques aminoacides sont trouvé rarement dans des hélices α ?

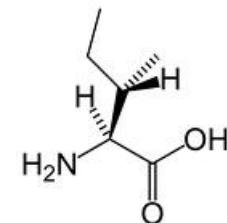
valine



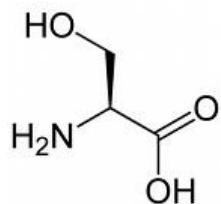
threonine



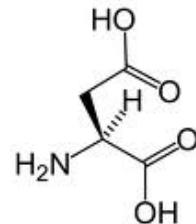
isoleucine



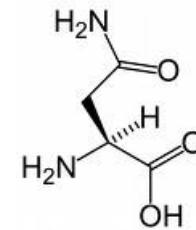
serine



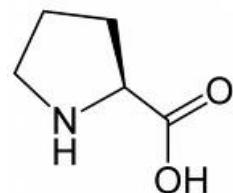
aspartate



asparagine

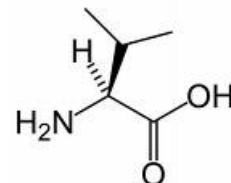


proline

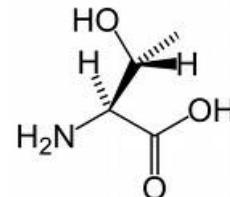


Pourquoi est-ce que quelques aminoacides sont trouvé rarement dans des hélices α ?

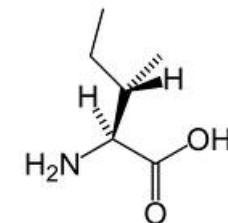
valine



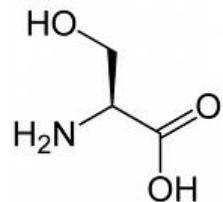
threonine



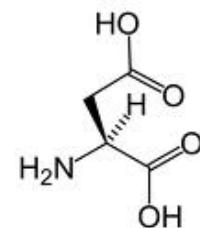
isoleucine



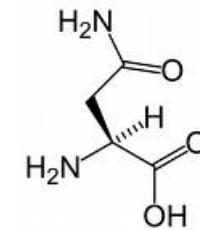
serine



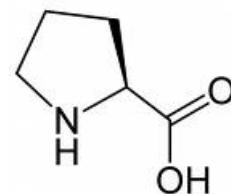
aspartate



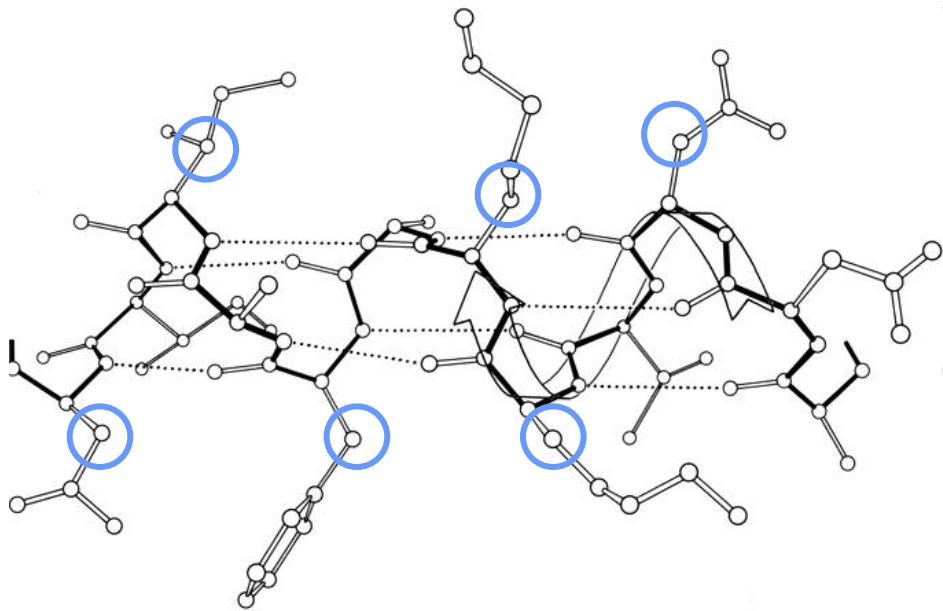
asparagine



proline



Quelques aminoacides sont trouvés rarement dans les hélices α



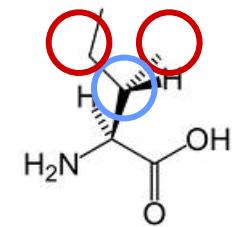
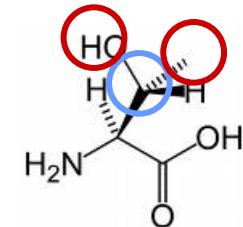
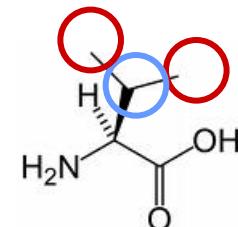
○ = carbon β

Déstabilisation des hélices α en
raison de conflits stériques

valine

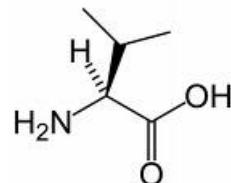
threonine

isoleucine

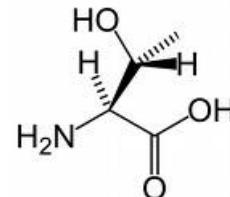


Pourquoi est-ce que quelques aminoacides sont trouvé rarement dans des hélices α ?

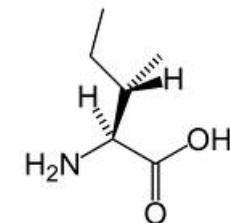
valine



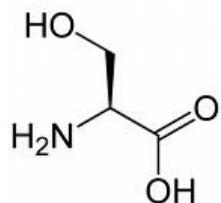
threonine



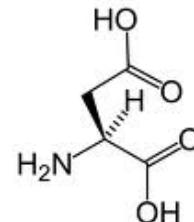
isoleucine



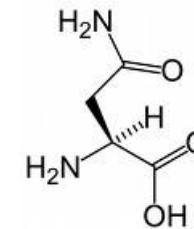
serine



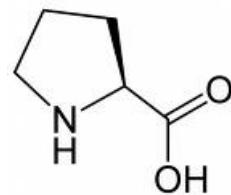
aspartate



asparagine

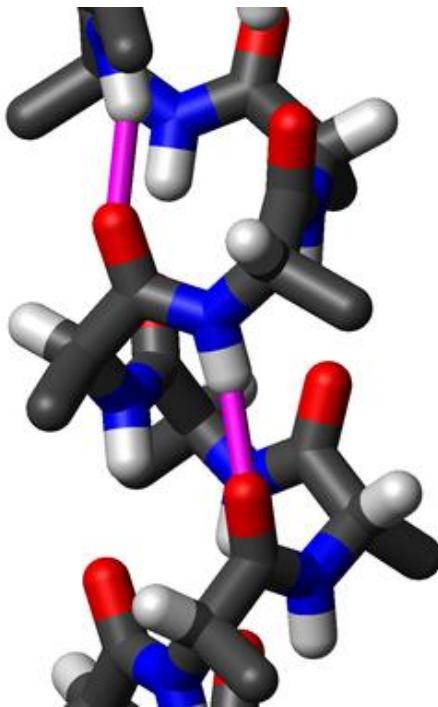


proline

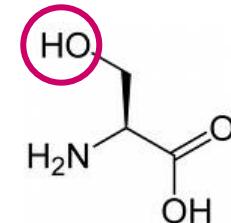


Quelques aminoacides sont trouvés rarement dans les hélices α

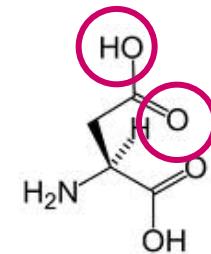
= liaison
hydrogène



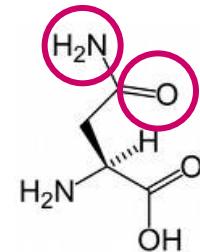
serine



aspartate



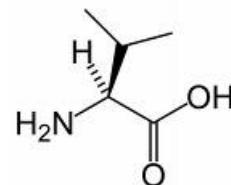
asparagine



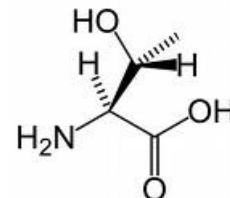
Chaînes latérales contiennent des donneurs
ou accepteurs de liaisons hydrogène →
déstabilisation des hélices α

Pourquoi est-ce que quelques aminoacides sont trouvé rarement dans des hélices α ?

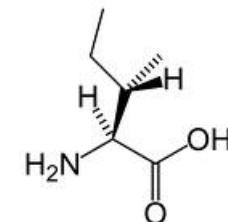
valine



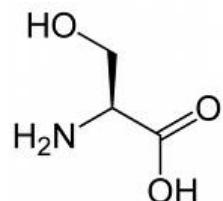
threonine



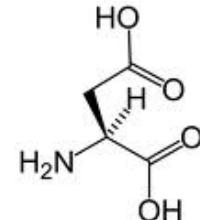
isoleucine



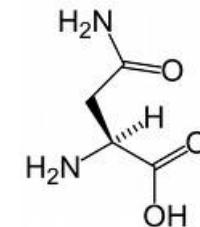
serine



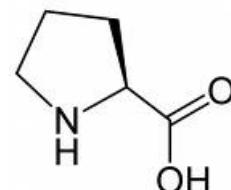
aspartate



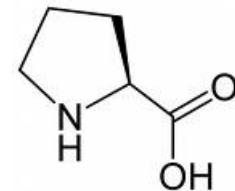
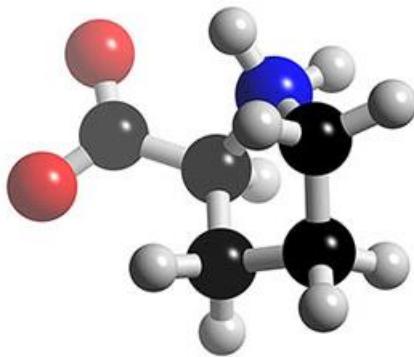
asparagine



proline



Quelques aminoacides sont trouvés rarement dans les hélices α



proline

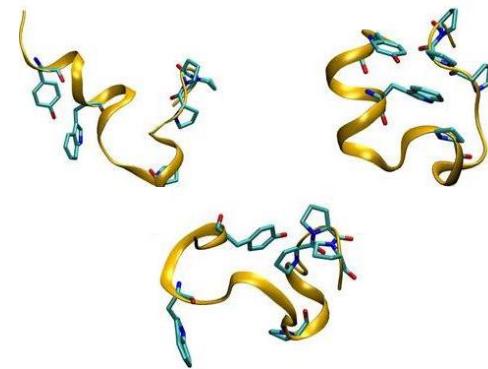
La structure cyclique de la proline tend à rompre les hélices α
(valeur phi = 60°)

Valeurs phi et psi d'une hélice α sont -80° et - 60° !

Comment est-ce que les protéines se replient?

Deux propositions:

1. Tester toutes les conformations de façon aléatoire



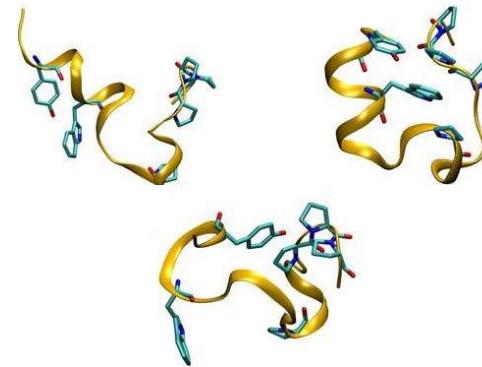
2. Une stratégie de reploiement ‘intelligente’

Comment est-ce que les protéines se replient?

1. Tester toutes les conformations de façon aléatoire

Un exemple:

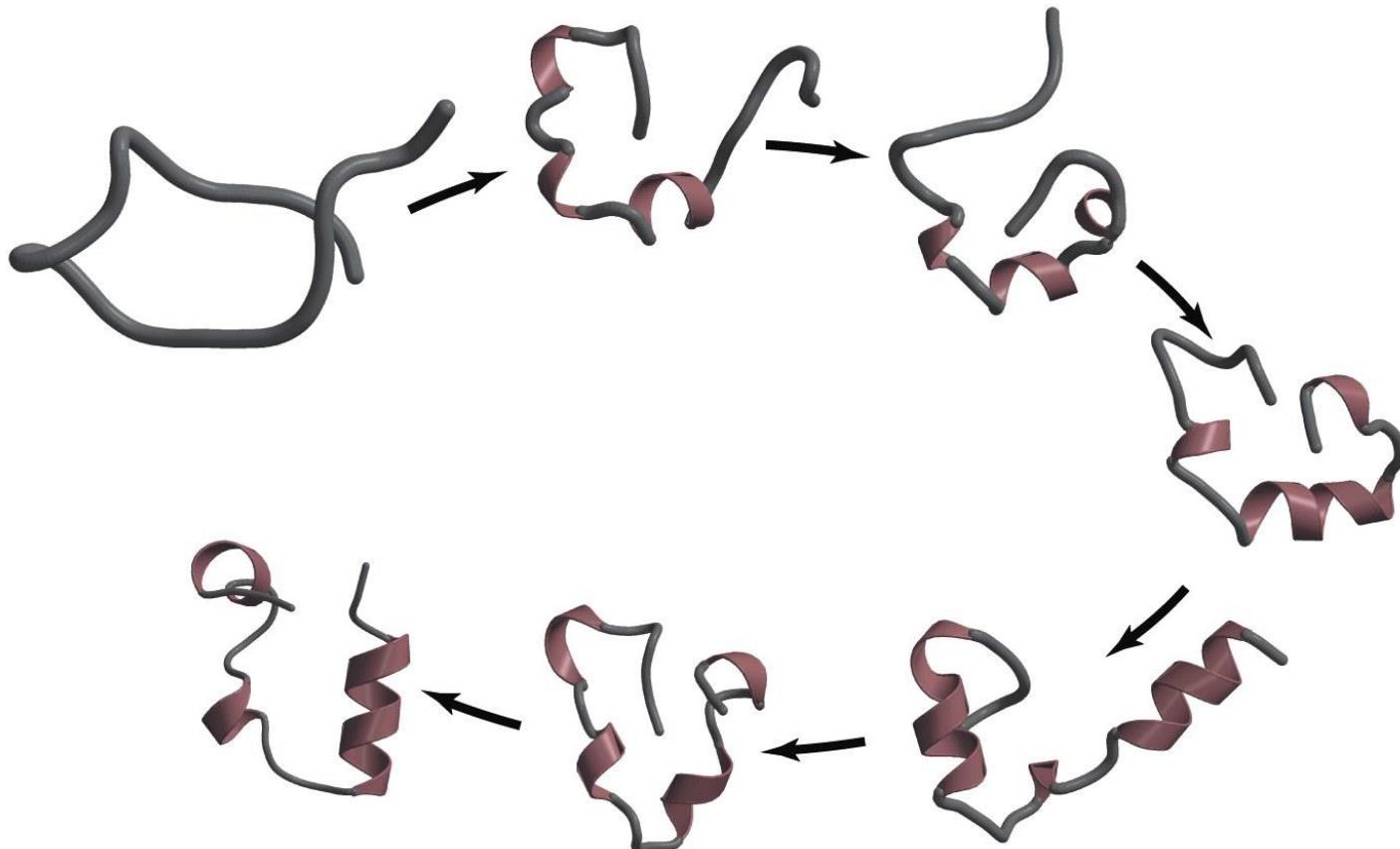
- Protéine de 100 aminoacides
- Chaque aminoacide peut assumer trois positions différentes
- 3^{100} strucuture = 10^{47}
- On a besoin 10^{-13} second pour tester une structure
→ 1.6×10^{27} années



→ Paradoxe de Cyrus Levinthal

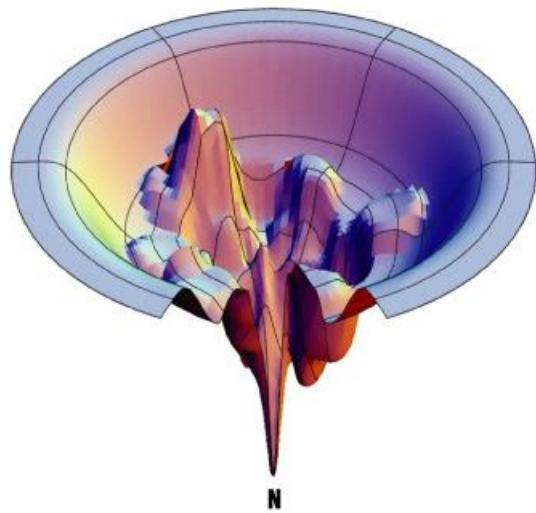
« Une protéine n'a pas assez de temps pour tester toutes les conformations différentes imaginables pour trouver la bonne... »

Une stratégie de reploiement ‘intelligente’

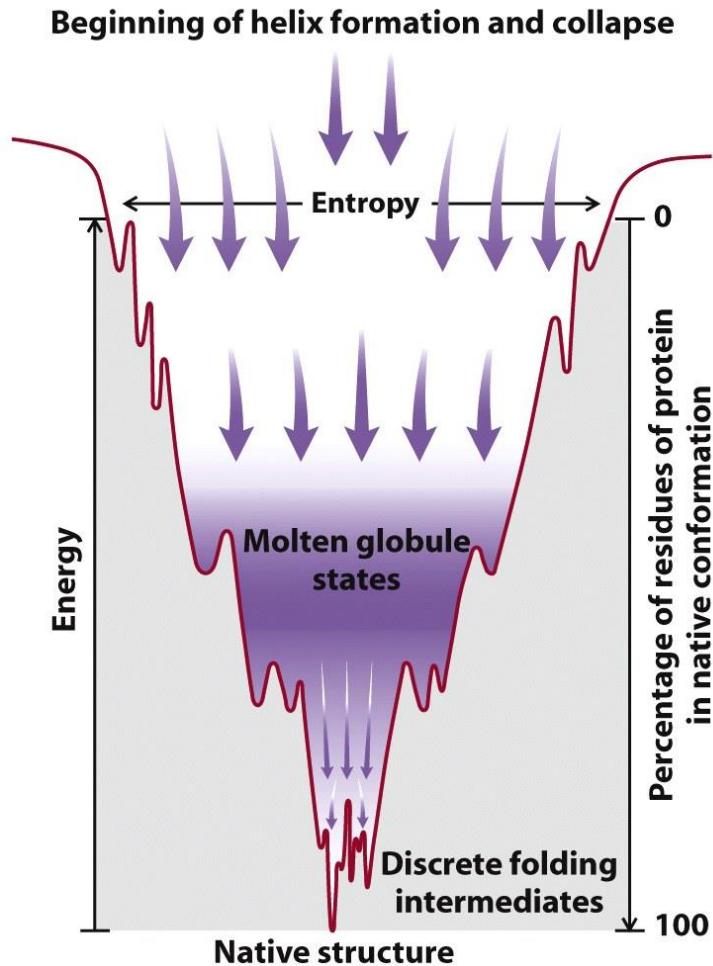


Stabilisation progressive d’intermédiaires!

Reploiement des protéines



<http://www.dillgroup.ucsf.edu>



Résumé: hiérarchie des structures

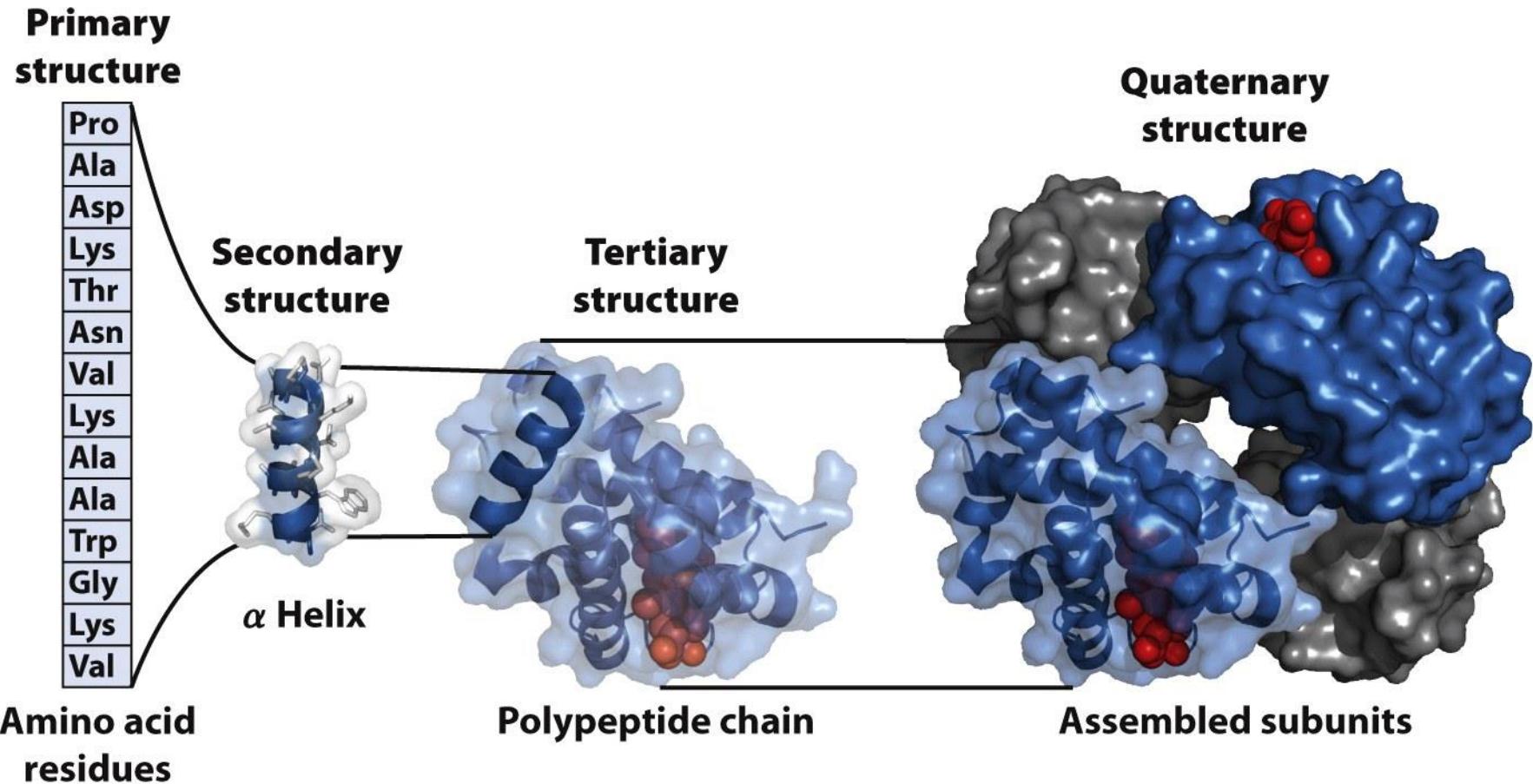


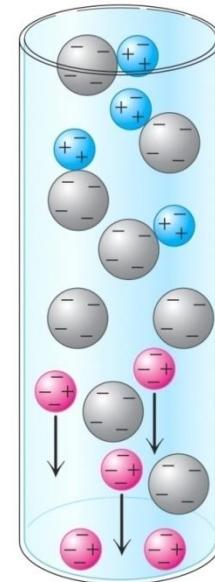
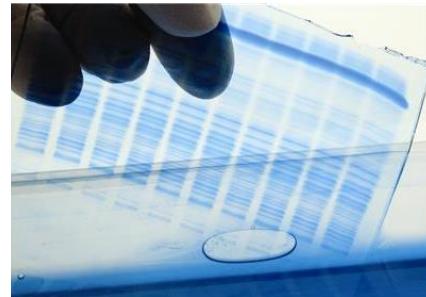
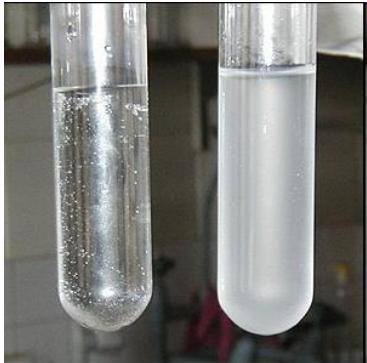
Figure 3-23

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company

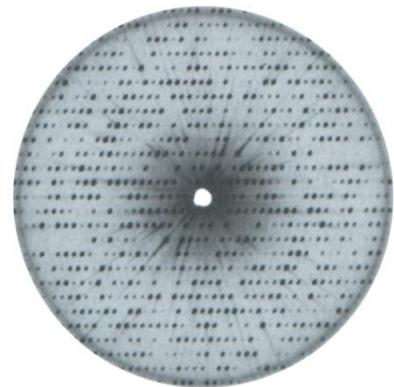
Leçon 3

- Purification des protéines
- L'analyse des protéines



Positively charged protein binds to negatively charged bead

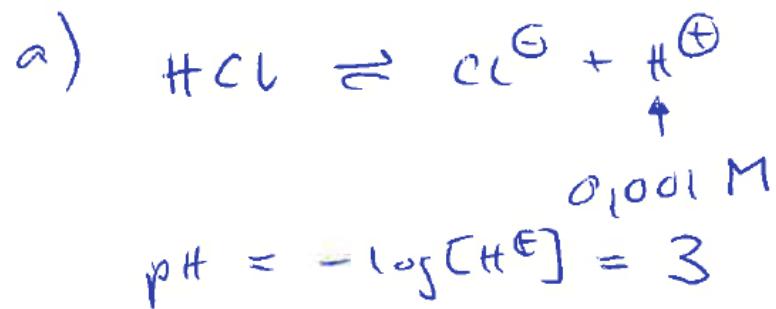
Negatively charged protein flows through



Questions?

Série 1

Question 1



b) $\text{pH} = -\log[\text{H}^+]$
 \uparrow
 4
 \downarrow
 $10^{-4} = 0,0001 \text{ M}$

A) $\text{pH} = 3$

B) 10^{-4} M

Série 1

Question 2



$$pK_a = 8$$

$$pH = 7$$

$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[AH]}$$

$$\frac{[AH]}{[A^-]} = \frac{[H^+]}{K_a} \rightarrow 10^{-7}$$

$$\begin{array}{l} \bullet [AH] \\ \vdots [A^-] \\ \vdots K_a \end{array}$$

$$\begin{array}{l} 11 = 100\% \\ 10 = ? \end{array}$$

$$\cancel{10} \quad \frac{10}{1} \quad 90,9\%$$

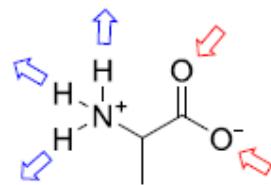
Le rapport des formes protonées et déprotonées $[AH]:[A^-] = 10:1$

Le pourcentage de la forme protonée = 90.9%

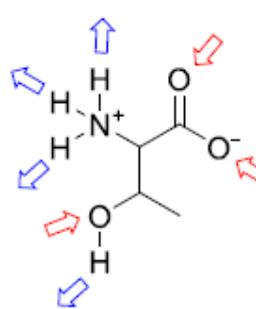
Série 1

Question 3

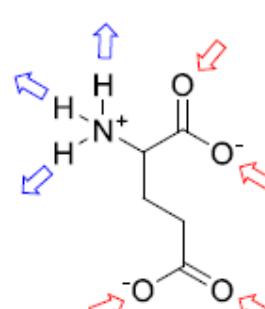
Au pH 7, il a plusieurs états d'ionisation. Ici, les donneurs et accepteurs de liaison hydrogène sont indiqués pour l'état d'ionisation qu'on trouve le plus fréquent au pH 7 :



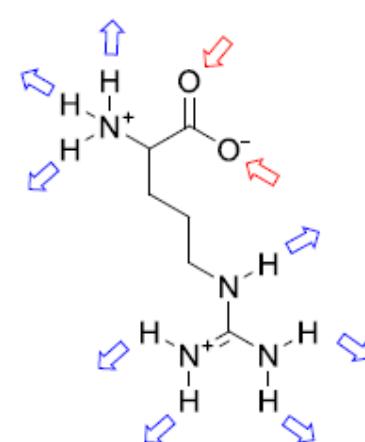
alanine



threonine



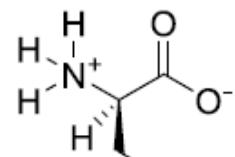
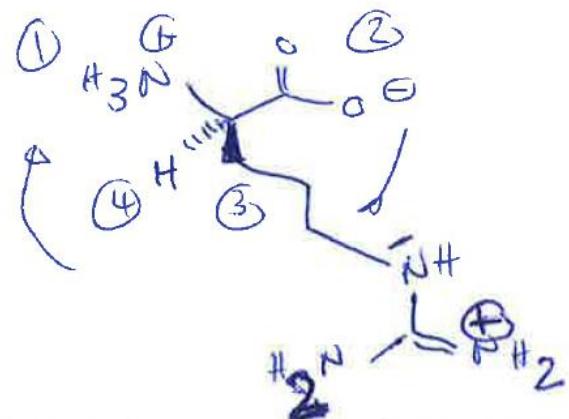
glutamate



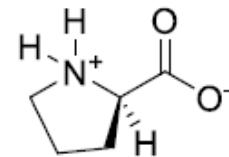
arginine

Série 1

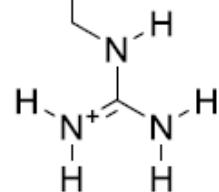
Question 4



arginine



proline



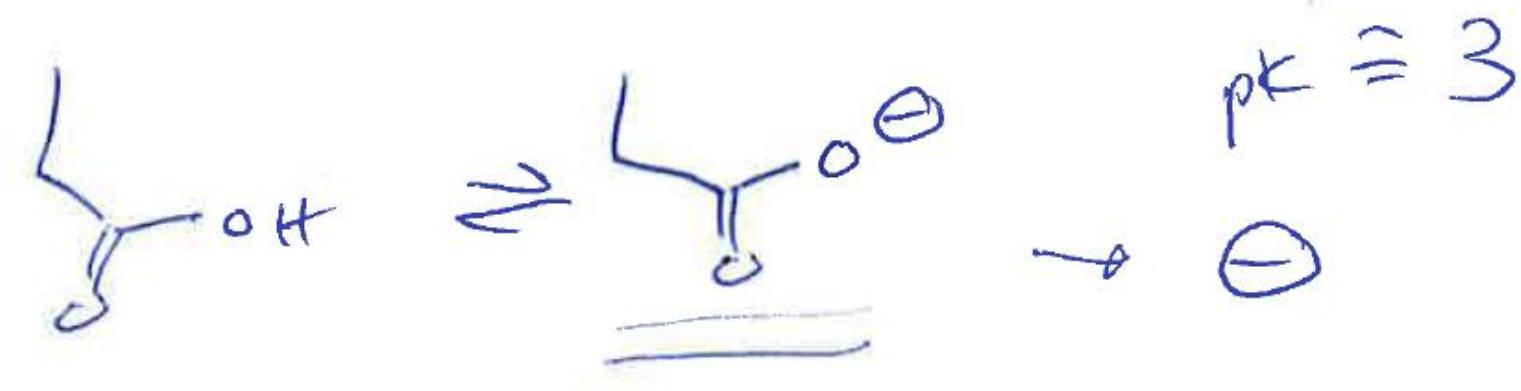
Série 1

Question 5

| acides aminé | code à trois lettre | code à une lettre | charges nette |
|--------------|---------------------|-------------------|---------------|
| aspartate | Asp | D | -1 |
| histidine | His | H | 0 |
| lysine | Lys | K | +1 |
| tryptophane | Trp | W | 0 |
| cystéine | Cys | C | 0 |

Série 1

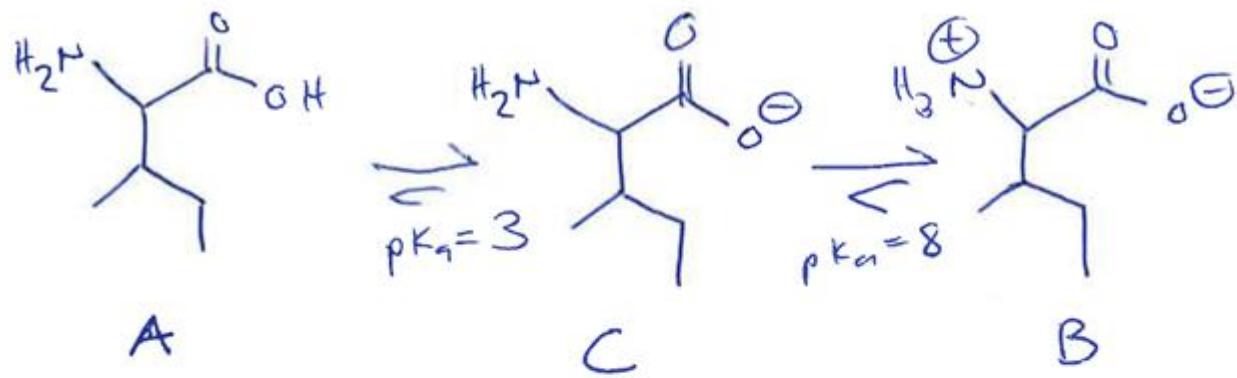
Question 6



lysine, arginine, (histidine)

Série 1

Question 7



$$K_a = \frac{[C] \cdot [H^+]^2}{[A]}$$

$$\frac{c}{A} = \frac{10^{-3}}{10^{-7}}$$

$$K_a = \frac{[C] \cdot [H^+]^2}{[B^-]}$$

$$\frac{C}{B} = \frac{16}{15}$$

$$\frac{A}{B} = 10^{-5}$$

[l'acide aminé neutre] : [l'acide aminé zwitterion] = 1 : 100'000