

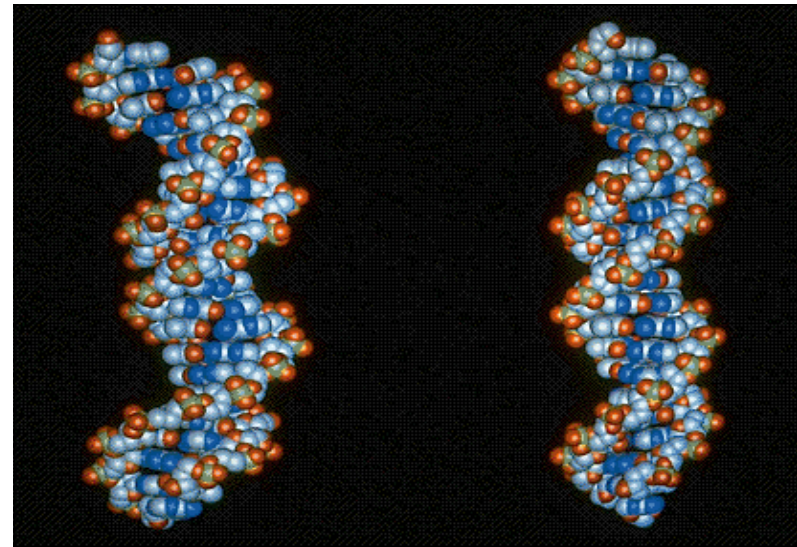
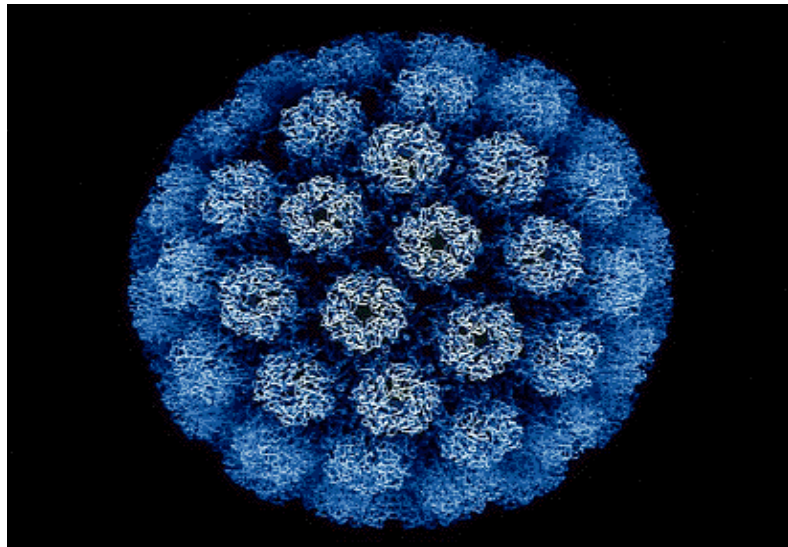
BIOPHYSIQUE
Biologie Moléculaire : Architecture et fonctions des protéines

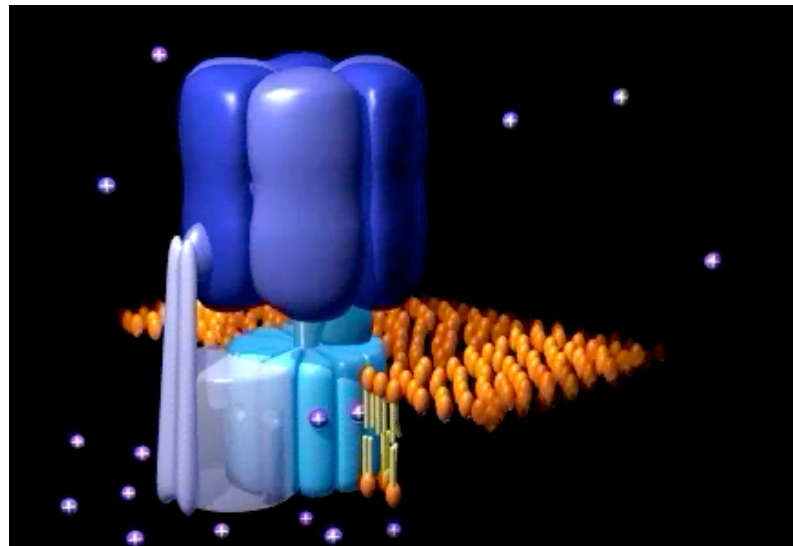
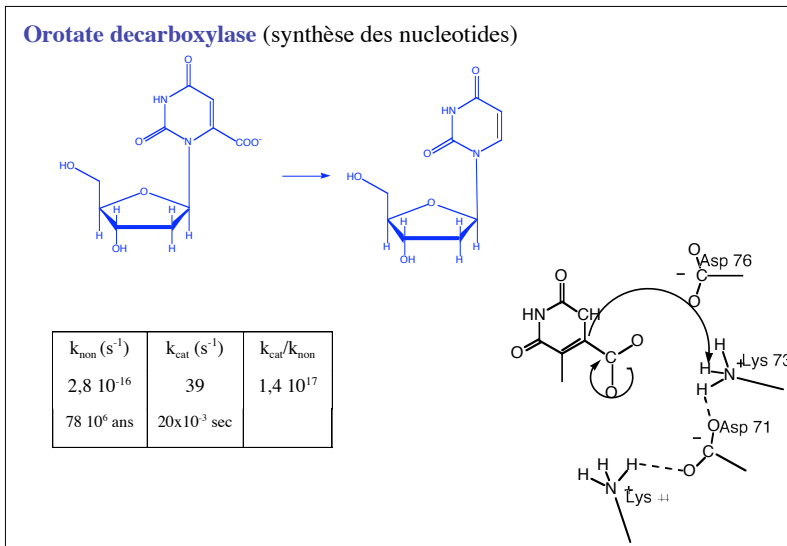
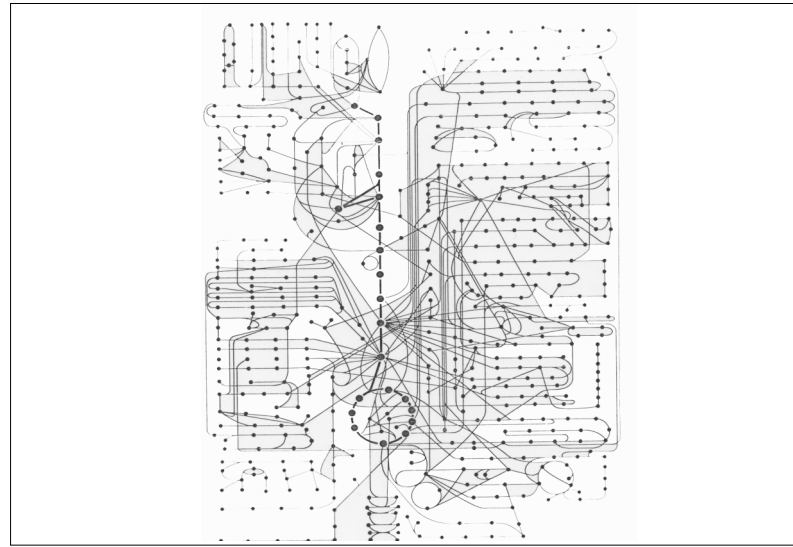
- Les transparents:

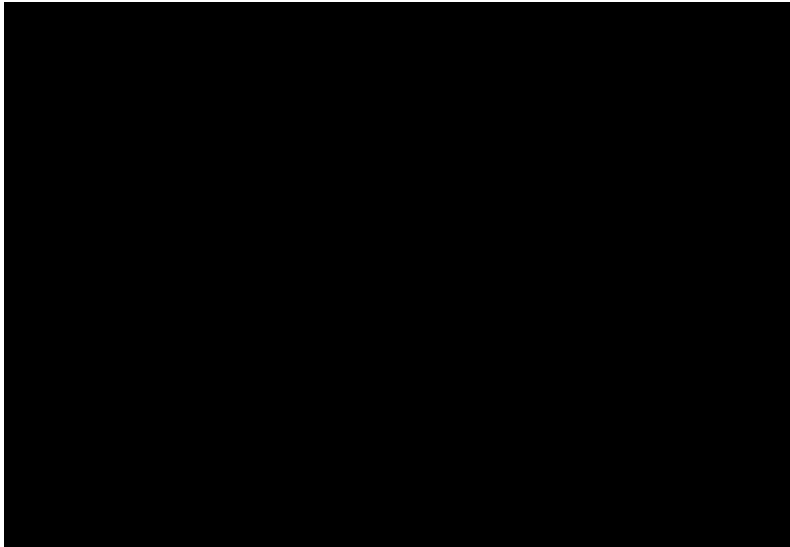
<http://www.lebs.cnrs-gif.fr/knossow/knossowfr.html>

Et suivre la rubrique « Enseignement » dans la marge à gauche

Knossow@lebs.cnrs-gif.fr





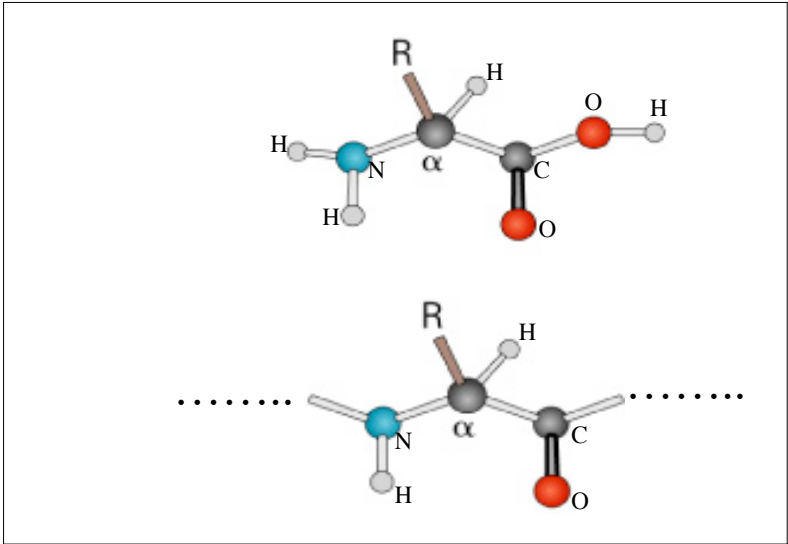


Plan du cours

- Anatomie des protéines.
- Stabilité des protéines.
- D'où vient l'information structurale sur les protéines et que vaut-elle ?
- Autoroutes et systèmes motorisés dans la cellule: microtubules et kinésines.
- Peut-on vaincre le virus de la grippe ?

Anatomie des protéines

- Rappels de chimie : liaisons covalentes, liaisons hydrogène
- Acides aminés, structure primaire
- Liaison peptidique
- Structure secondaire
- Structure tertiaire
- Structure quaternaire
- Flexibilité



Liaisons chimiques

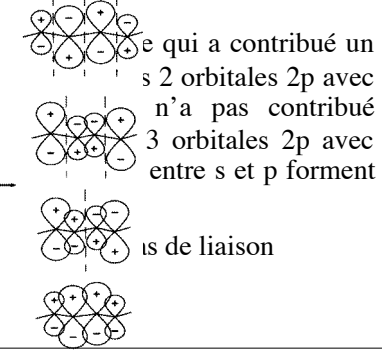
- C : $1s^2 2s^2 2p_x 2p_y$
- N : $1s^2 2s^2 2p_x 2p_y 2p_z$
- O : $1s^2 2s^2 (2p_x)^2 2p_y 2p_z$
- Tous les atomes des protéines sont associés à 8 électrons de valence
- Electrons de valence : électrons de liaison et paires libres

σ , π et paires libres

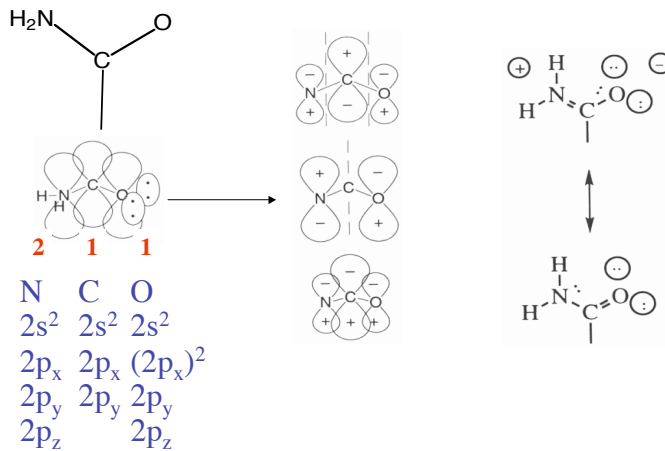
- 1) Où sont les orbitales π ? Elles sont le produit du recouvrement d'orbitales p parallèles localisées sur des atomes voisins.

- 2) Où sont les électrons ? Elles sont le produit du recouvrement d'orbitales p parallèles localisées sur des atomes voisins. Elles ont contribué un électron à une orbitale π et son orbital 2s n'a pas contribué d'électron à une orbitale π . Les 3 orbitales 2p avec l'orbitale 2s (sp^3) entre s et p forment les orbitales σ .

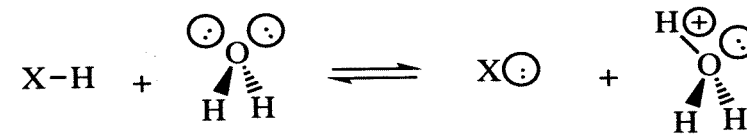
- 3) les électrons (libres ou de liaison) forment



Amide



Acides et bases

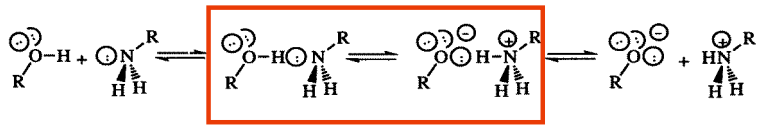


$$K_{eq} = \frac{[H^+][X(:)]}{[HX][H_2O]} \quad pH = -\ln([H^+])$$

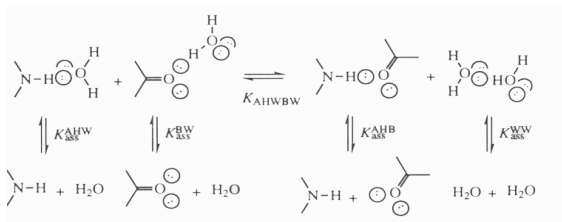
$$K_a = \frac{[H^+][X(:)]}{[HX]} \quad pH \geq pK_a \Rightarrow [X:] \geq [HX]$$

$$pH \leq pK_a \Rightarrow [X:] \leq [HX]$$

Liaison hydrogène



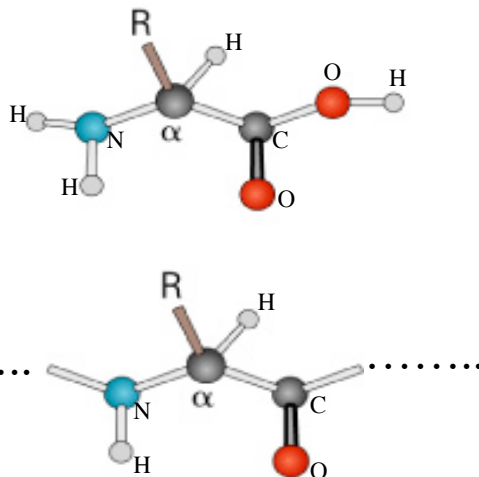
$$\Delta G = -3 \text{ kcal/M}$$



$$\Delta G = -0.5 \text{ kcal/M} \dots -5 \text{ kcal/M}$$

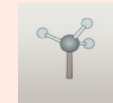
Anatomie des protéines

- Rappels de chimie : liaisons covalentes, liaisons hydrogène
- Acides aminés, structure primaire
- Liaison peptidique
- Structure secondaire
- Structure tertiaire
- Structure quaternaire
- Flexibilité

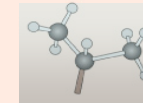


Hydrophobic

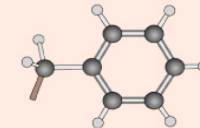
Glycine
Gly
G



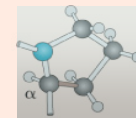
Alanine
Ala
A



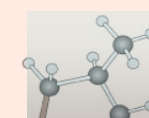
Valine
Val
V



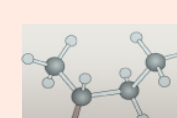
Phenylalanine
Phe
F



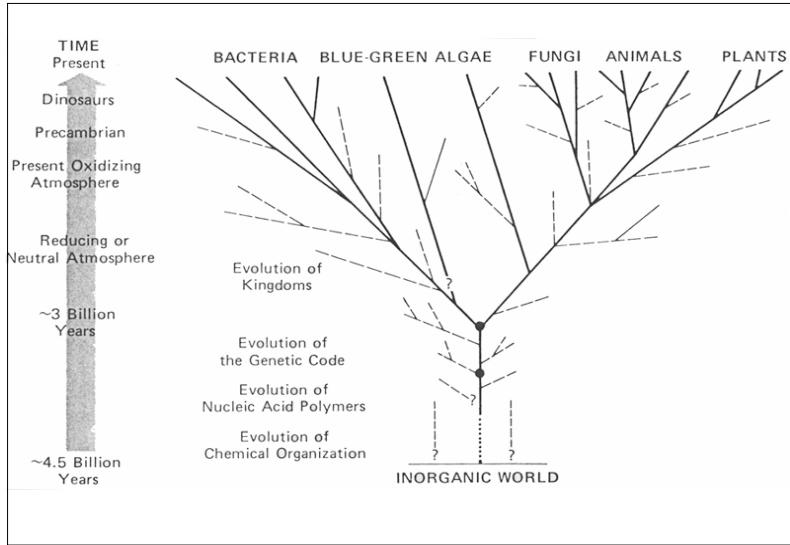
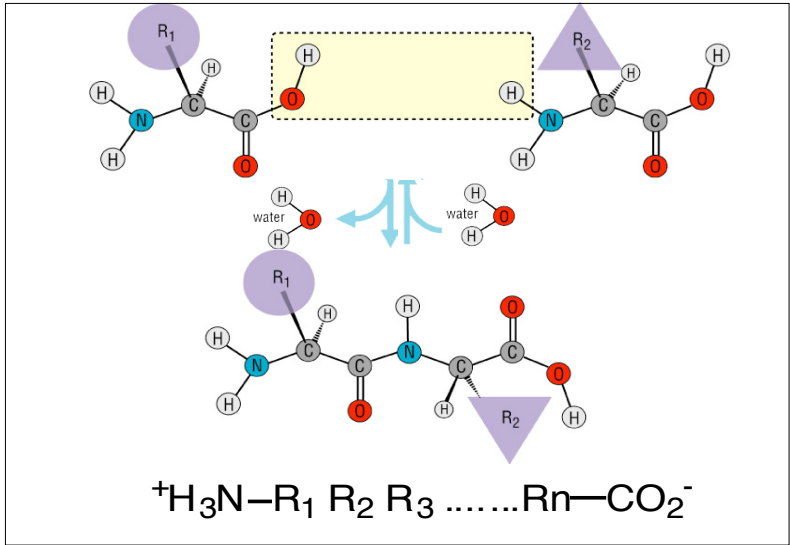
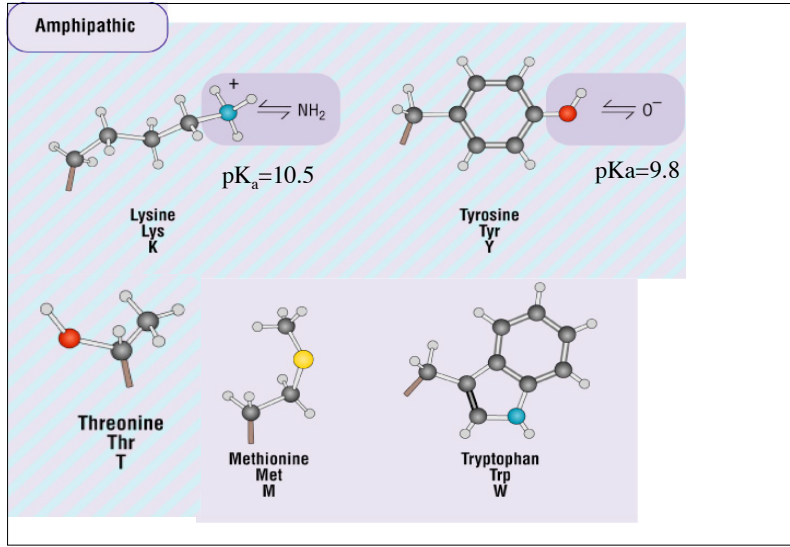
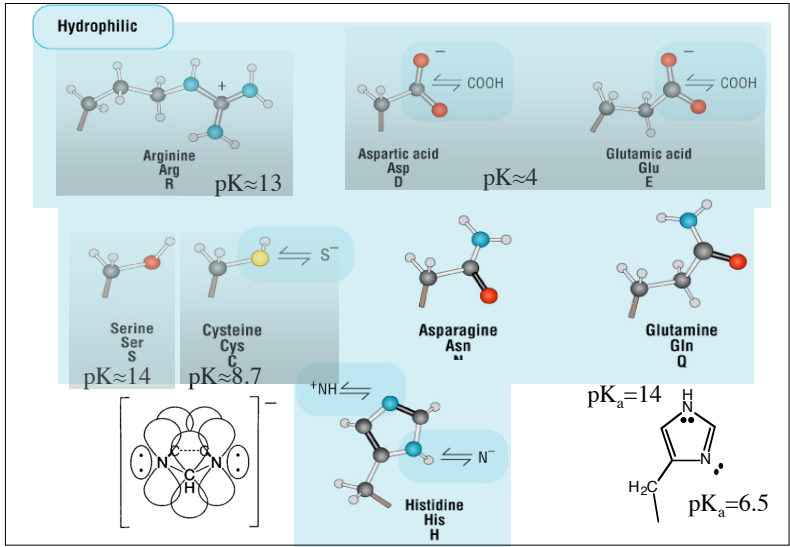
Proline
Pro
P



Leucine
Leu
L

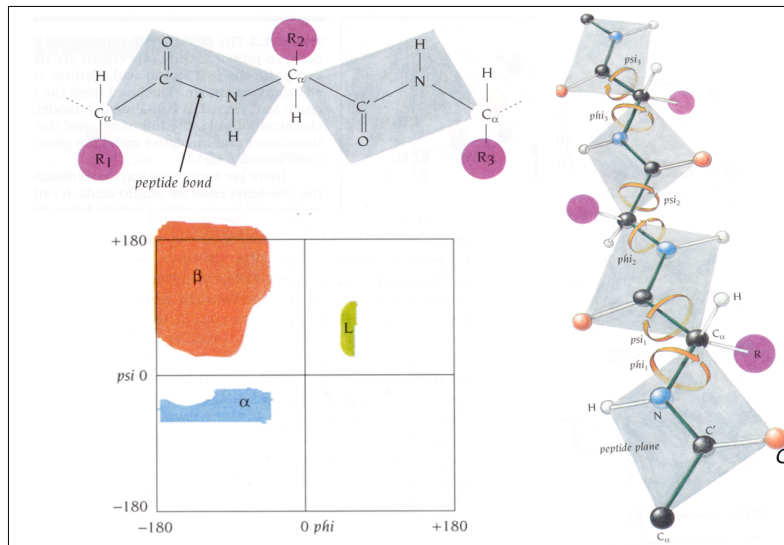
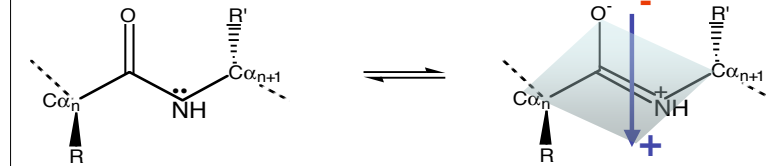


Isoleucine
Ile
I



Anatomie des protéines

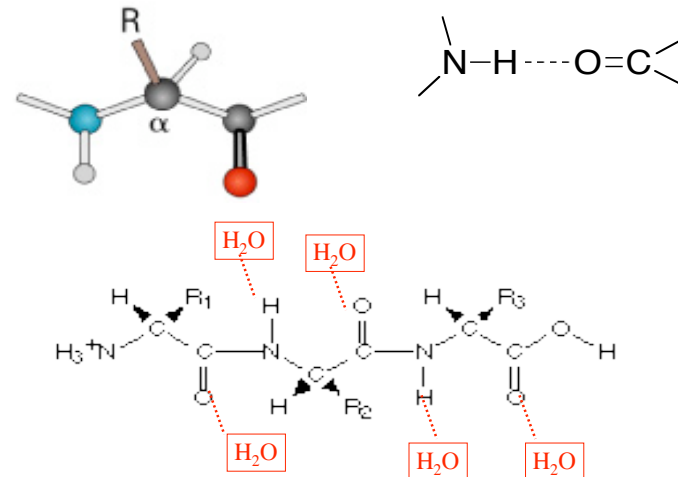
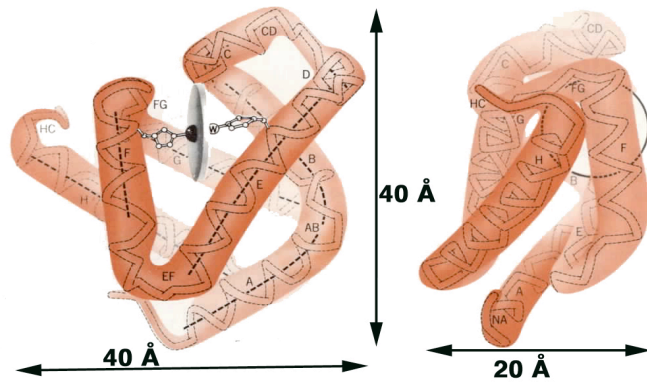
- Acides aminés, structure primaire
- Liaison peptidique : conjugaison et encombrement stérique
- Compacité
- Structure secondaire
- Domaines et structure tertiaire
- Structure quaternaire
- Flexibilité



Anatomie des protéines

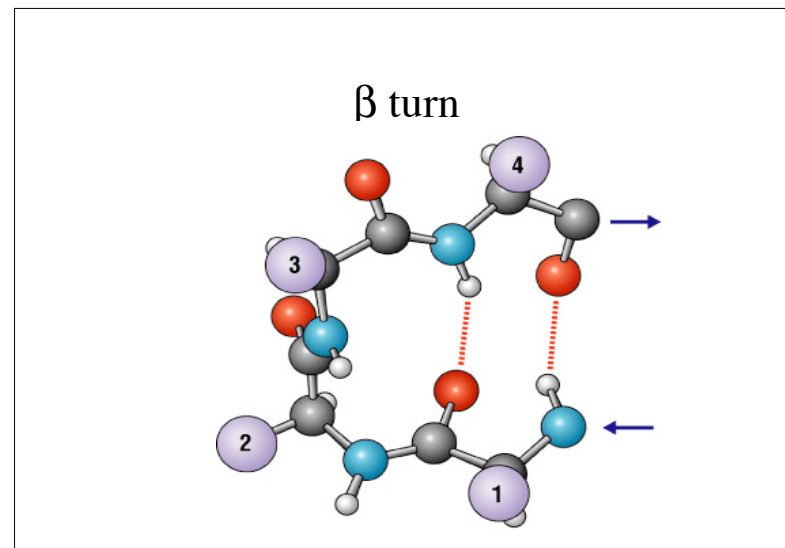
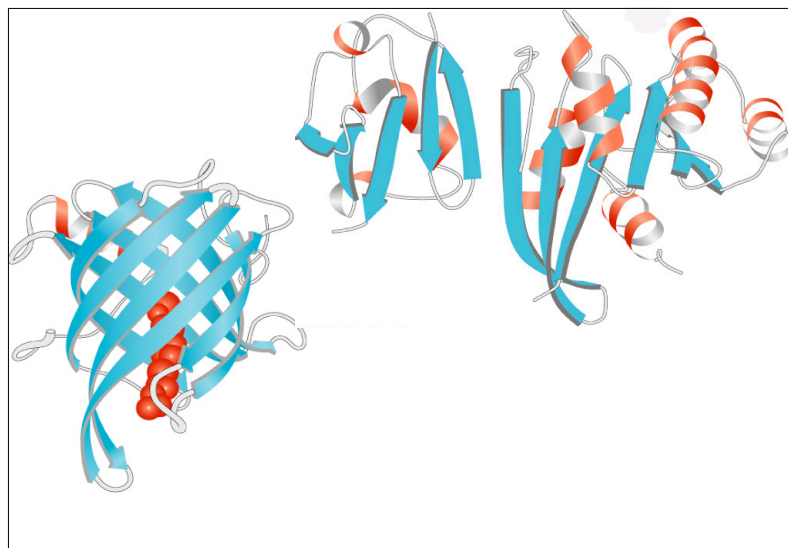
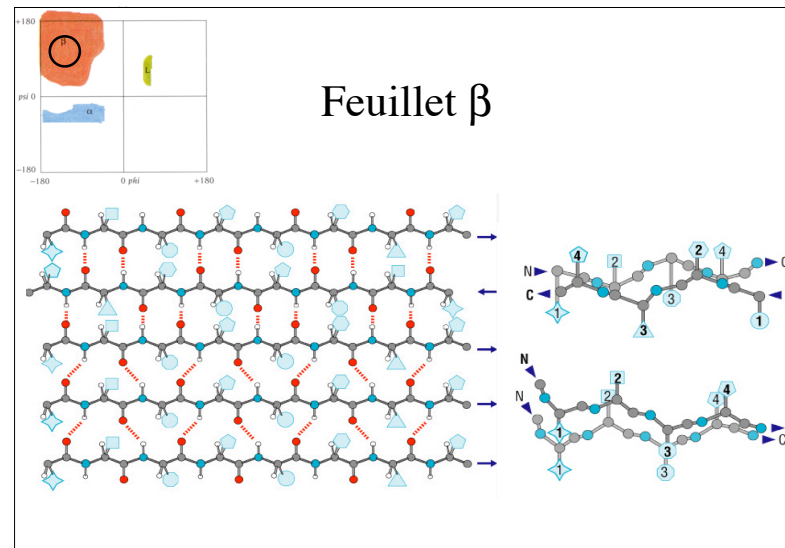
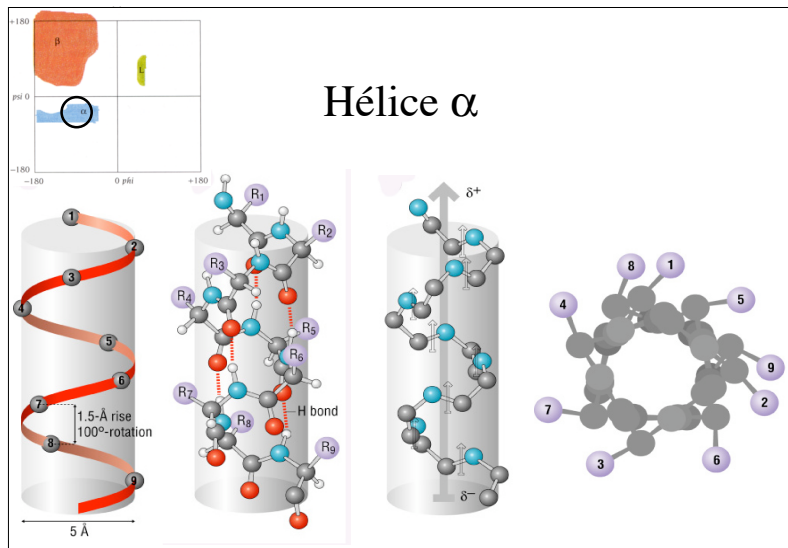
- Acides aminés, structure primaire
- Liaison peptidique : conjugaison et encombrement stérique
- Compacité
- Structure secondaire
- Domaines et structure tertiaire
- Flexibilité

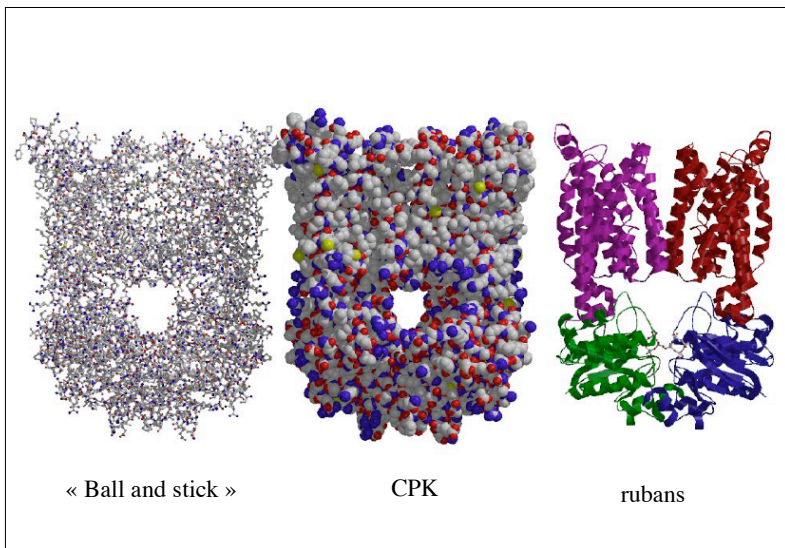
Myoglobine



Anatomie des protéines

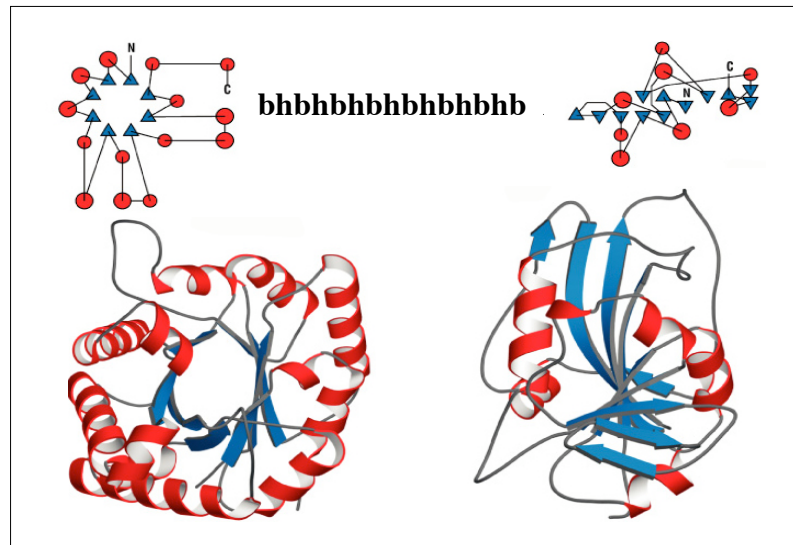
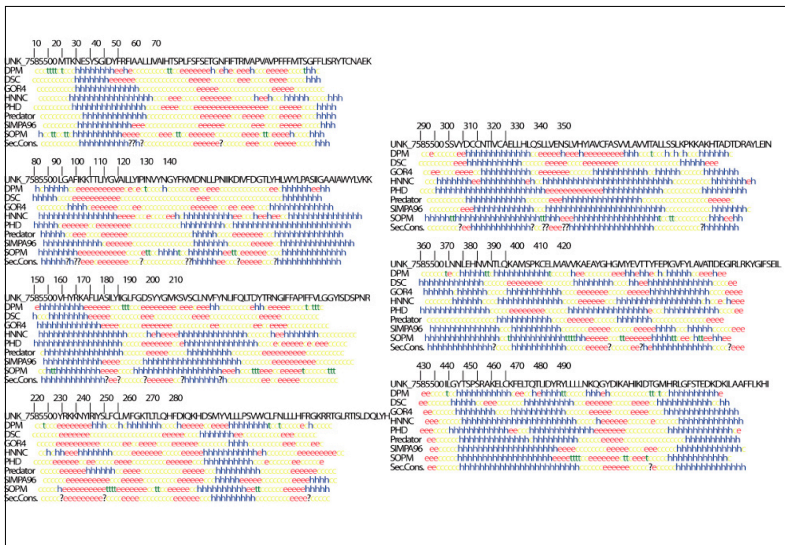
- Acides aminés, structure primaire
- Liaison peptidique : conjugaison et encombrement stérique
- Compacité
- Structure secondaire
- Domaines et structure tertiaire
- Structure quaternaire
- Flexibilité





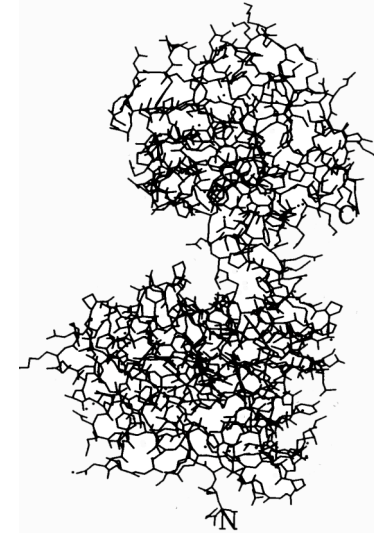
Certains acides aminés sont plus souvent dans des hélices, d'autres dans des feuilletts

Amino acid	Preference		
	α-helix	β-strand	Reverse turn
Glu	1.59	0.52	1.01
Ala	1.41	0.72	0.82
Leu	1.34	1.22	0.57
Met	1.30	1.14	0.52
Gln	1.27	0.98	0.84
Lys	1.23	0.69	1.07
Arg	1.21	0.84	0.90
His	1.05	0.80	0.81
Val	0.90	1.87	0.41
Ile	1.09	1.67	0.47
Tyr	0.74	1.45	0.76
Cys	0.66	1.40	0.54
Trp	1.02	1.35	0.65
Phe	1.16	1.33	0.59
Thr	0.76	1.17	0.90
Gly	0.43	0.58	1.77
Asn	0.76	0.48	1.34
Pro	0.34	0.31	1.32
Ser	0.57	0.96	1.22
Asp	0.99	0.39	1.24

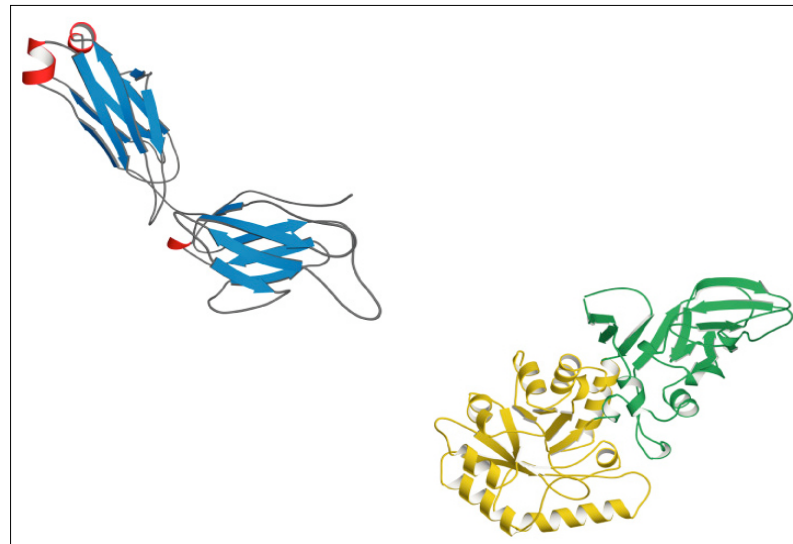
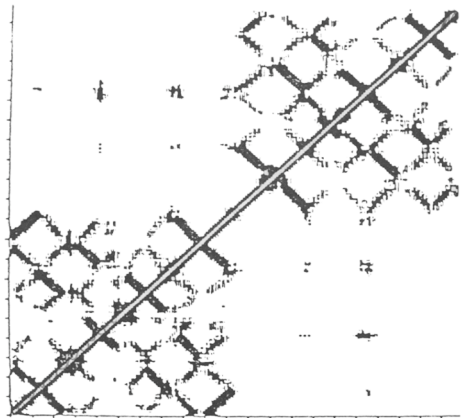


Anatomie des protéines

- Acides aminés, structure primaire
- Liaison peptidique : conjugaison et encombrement stérique; structure primaire.
- Compacité
- Structure secondaire
- Domaines et structure tertiaire
- Structure quaternaire
- Flexibilité



Domaines



Les domaines constituent très grande base de données de structures différentes

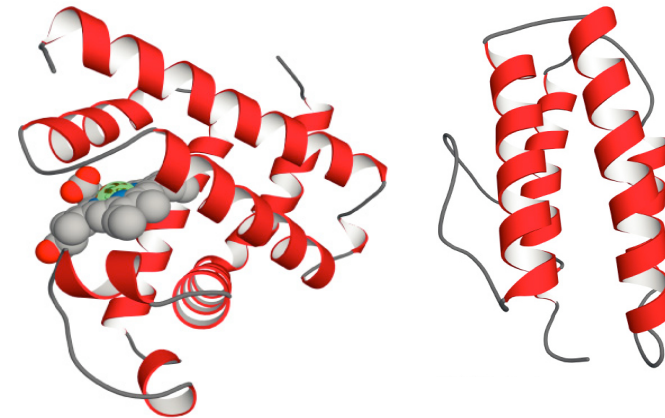
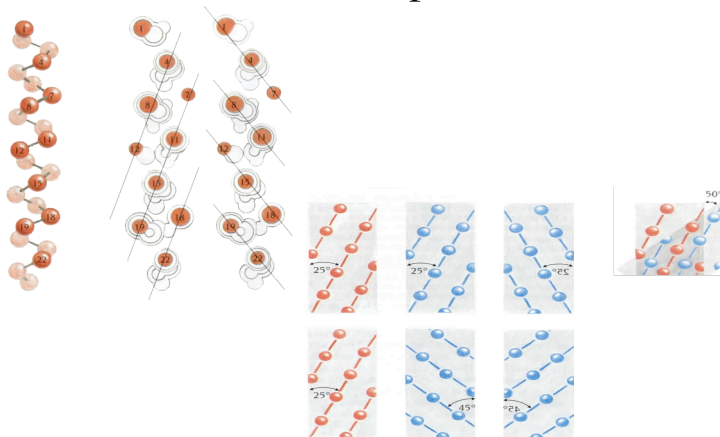
Chez l'homme : 30 000 - 50 000 protéines

	1994	2000	2003
PDB entries	2854	11,410	18,946
Families (homologous sequences)	413	1368	2164
Folds (similar 3D structures)	219	564	765

Classification des domaines

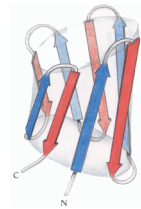
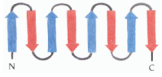
- Tout Alpha
- Tout Beta
- Alpha/Beta
- Alpha + Beta

Tout Alpha

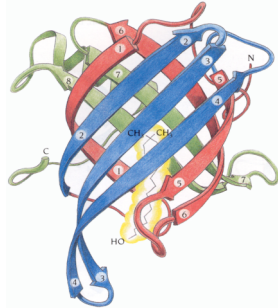


Tout Beta (1)

Méandre β



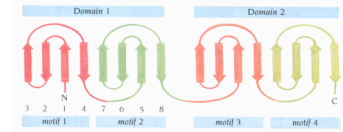
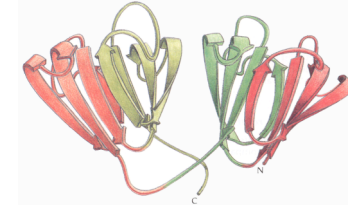
Tonneau beta



Tout beta (2)

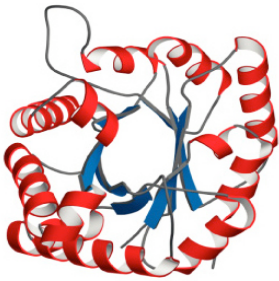


Sandwich beta

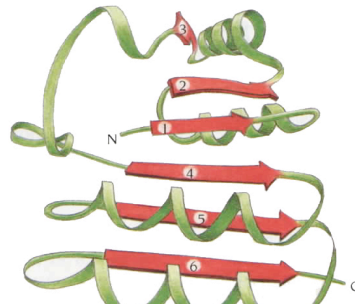
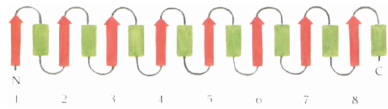


grecque

Alpha / beta



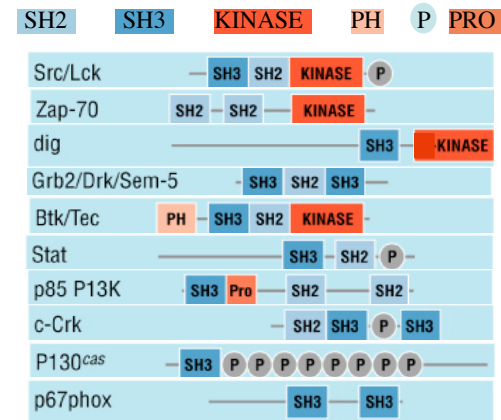
Tonneau TIM



Domaine de liaison des nucléotides



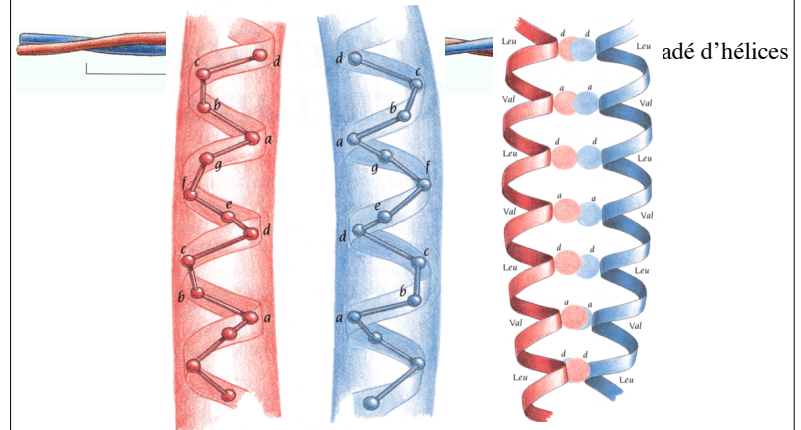
Les protéines se construisent à la carte...



Anatomie des protéines

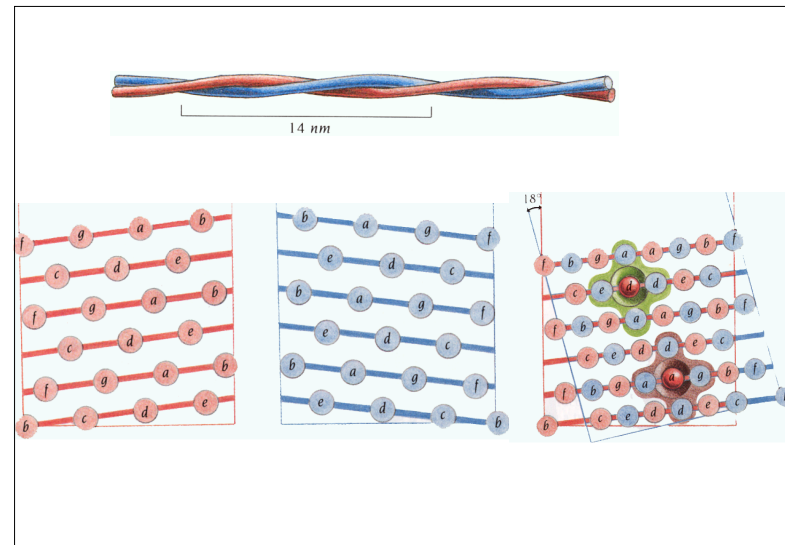
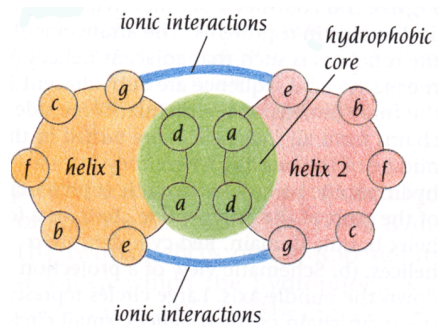
- Acides aminés, structure primaire
- Liaison peptidique : conjugaison et encombrement stérique; structure primaire.
- Compacité
- Structure secondaire
- Domaines et structure tertiaire
- Structure quaternaire
- Flexibilité

Structure quaternaire

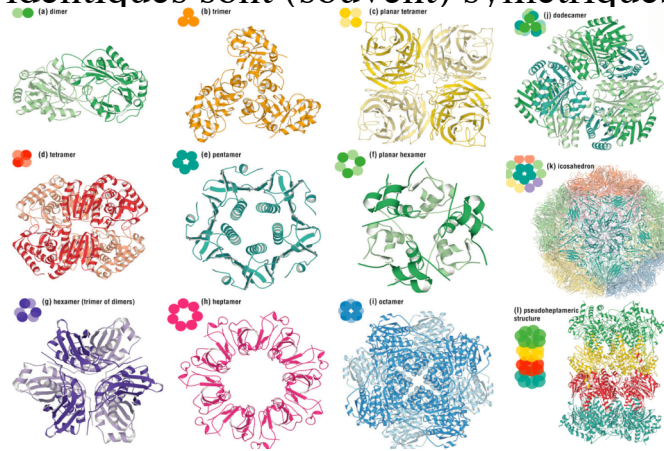


	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>f</i>	<i>g</i>
NH ₂ -	Met	Lys	Gln	Leu	Glu	Asp	Lys
	Val	Glu	Glu	Leu	Leu	Ser	Lys
	Asn	Tyr	His	Leu	Glu	Asn	Glu
	Val	Ala	Arg	Leu	Lys	Lys	Leu
							COOH

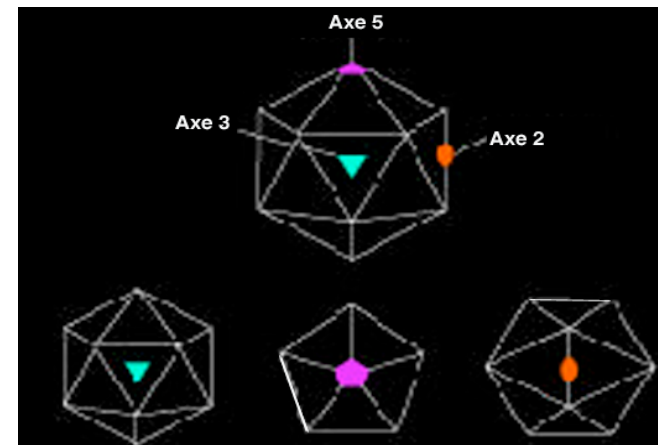
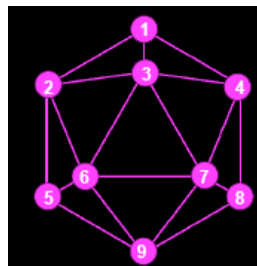
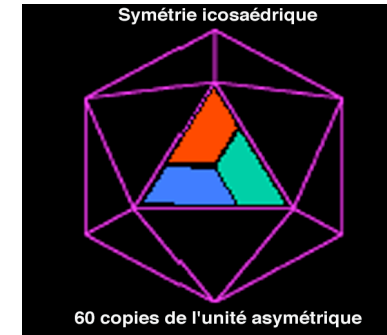
(GCN4)

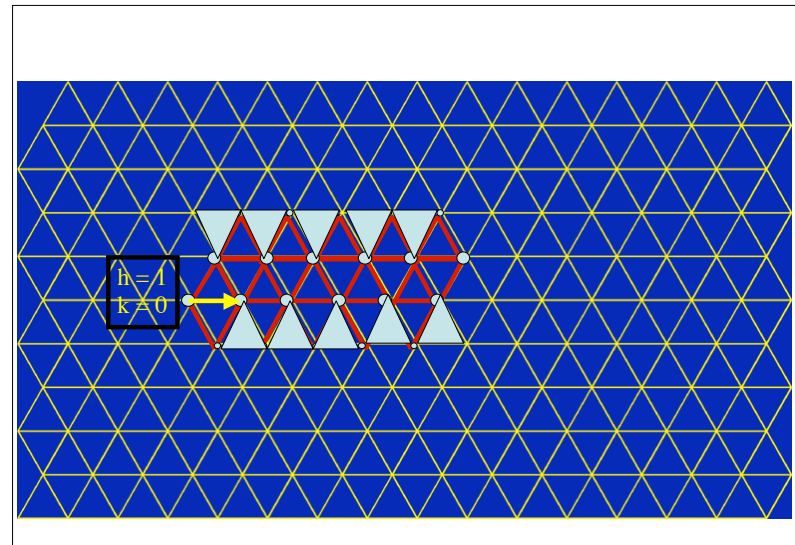
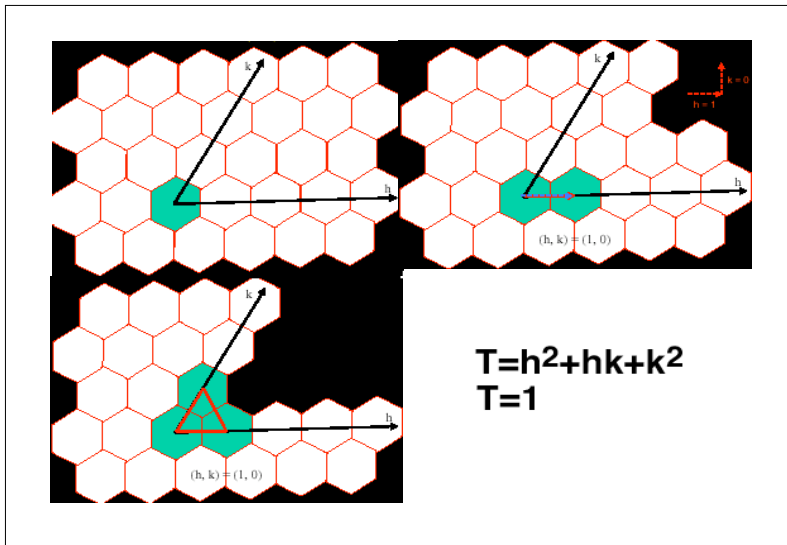
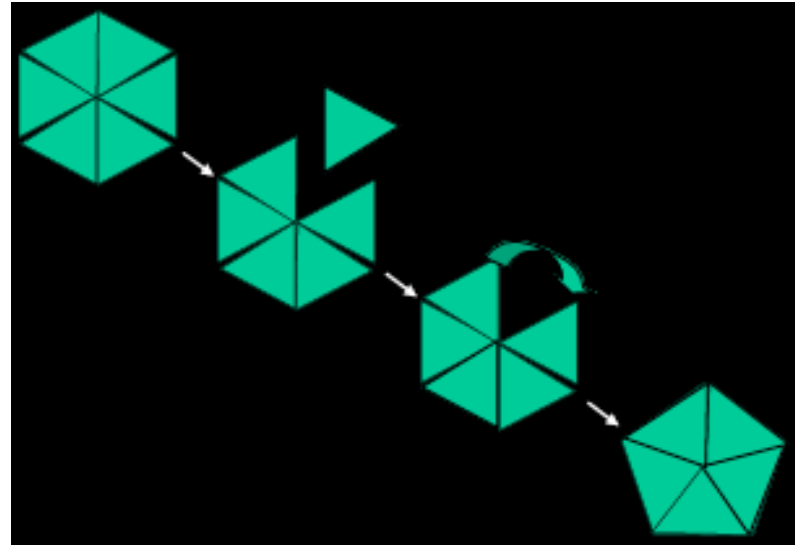
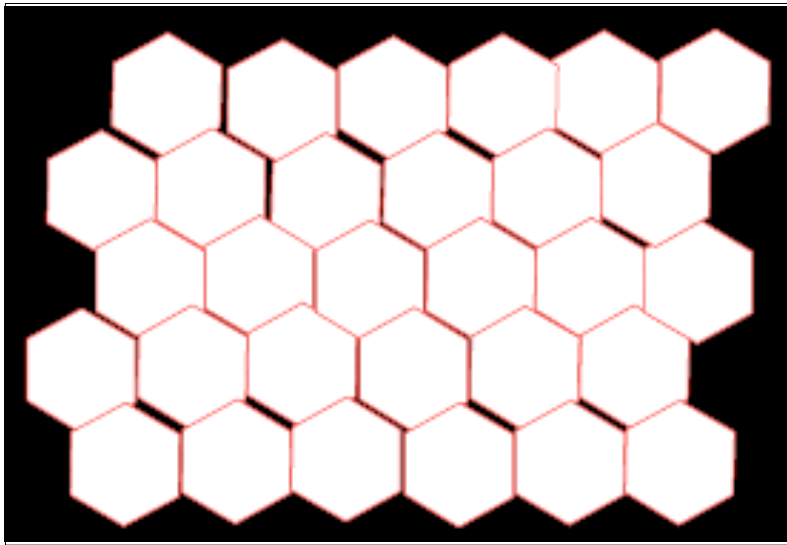


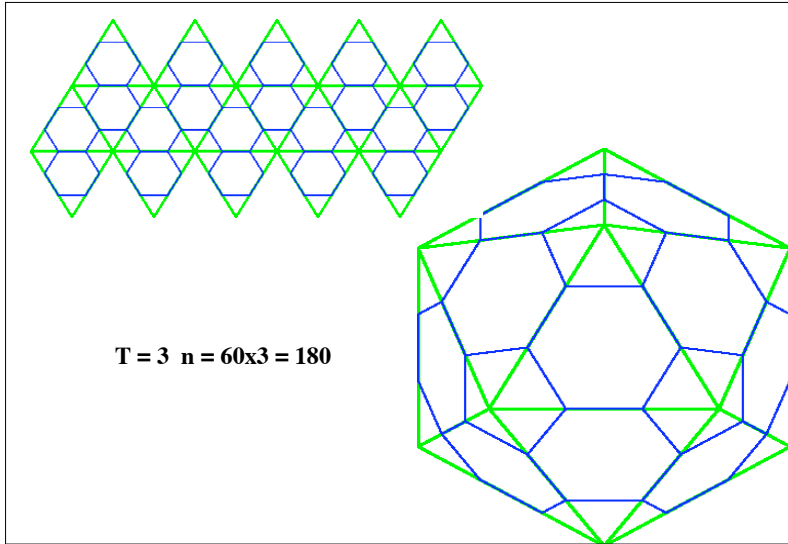
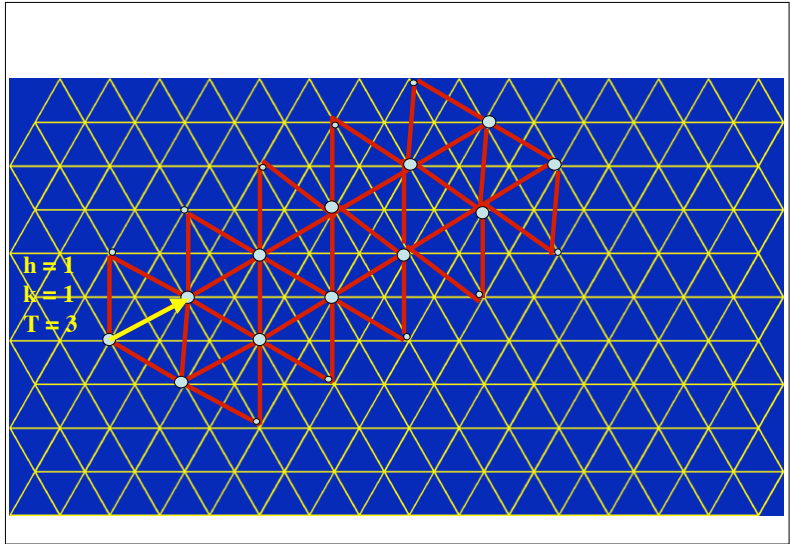
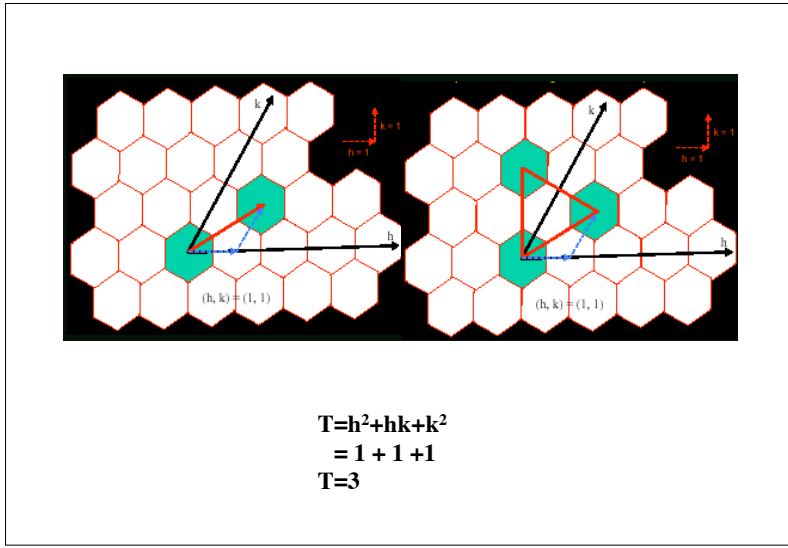
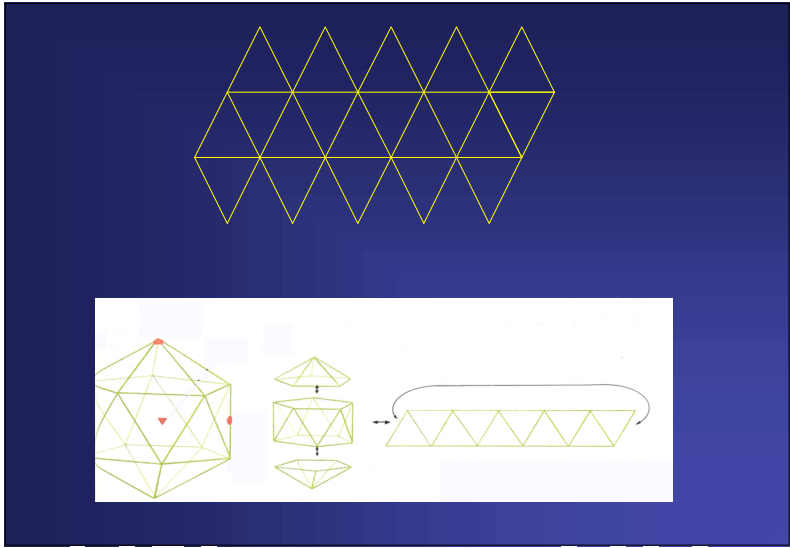
Les assemblages de sous unités identiques sont (souvent) symétriques

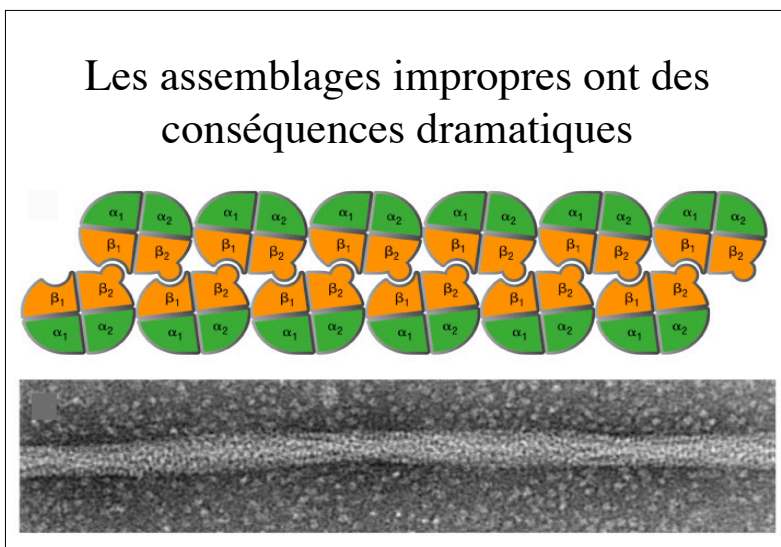
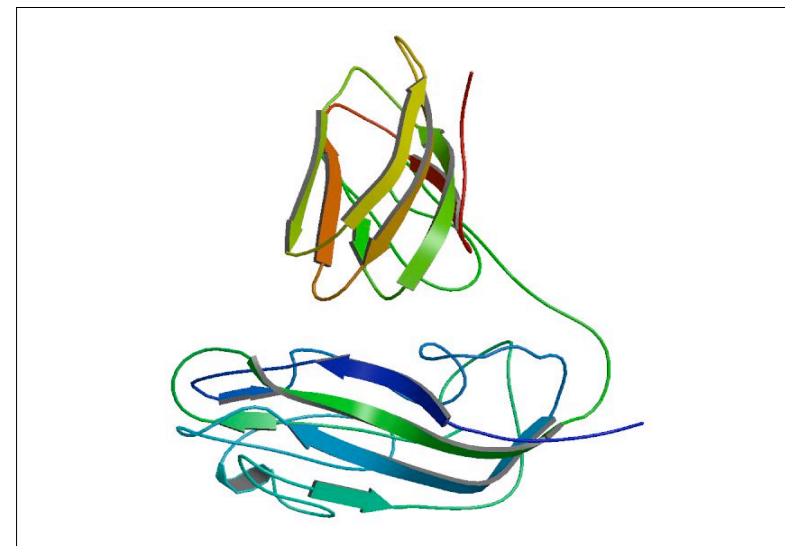
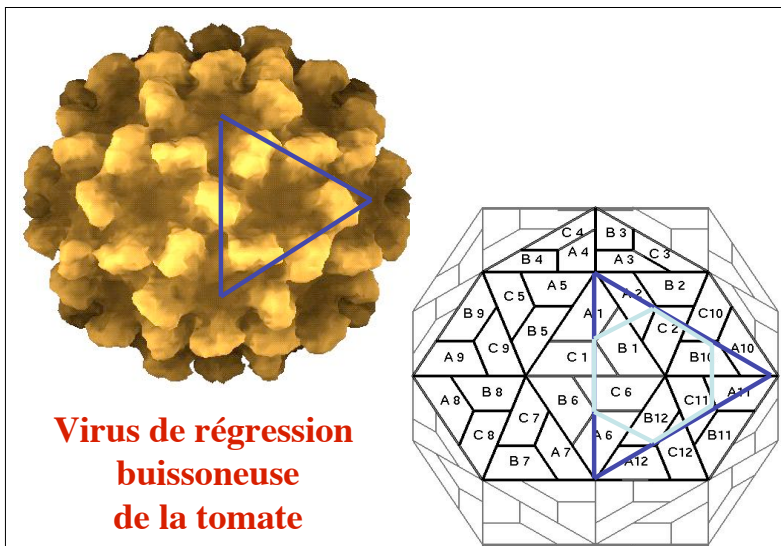


De nombreux virus ont une symétrie icososaédrique





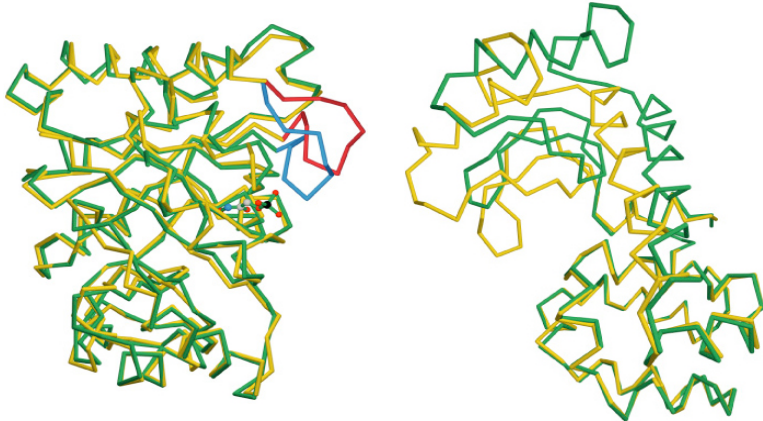




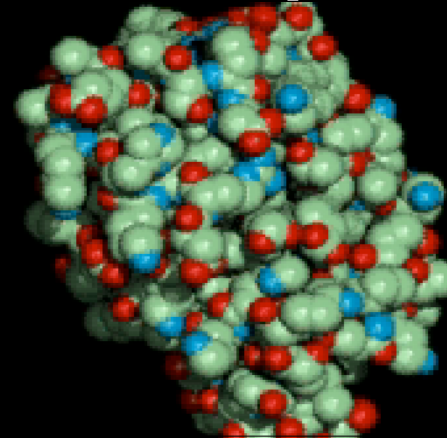
Anatomie des protéines

- Acides aminés, structure primaire
- Liaison peptidique : conjugaison et encombrement stérique.
- Compacité
- Structure secondaire
- Domaines et structure tertiaire
- Structure quaternaire
- Flexibilité

Les protéines sont flexibles



Leur flexibilité est indispensable à la fonction des protéines



Ce qu 'il faut « absolument » retenir

- Les principes 'chimiques' de la structure des protéines
- La nature des éléments de structure secondaire
- Les principes des méthodes de prédiction de structure et les limites de ces méthodes

Pour en savoir plus

- Deux livres :
- Creighton *Protein structures and Molecular Properties* 2nd Edition
- Branden et Tooze *Introduction to Protein Structure* 2nd Edition