

## Forces, repliement et stabilité des protéines

- Quelles forces pour stabiliser les protéines ?
- Quelle stabilité pour les protéines ?
- Comment les protéines se replient-elles si vite (quelques secondes) ?
- Le repliement dans la cellule est (parfois) assisté

## Forces électrostatiques

Interaction charge - charge :  $E = \frac{q_1 q_2}{R}$

Interaction charge - dipôle induit :  $E \propto 1/R^4$

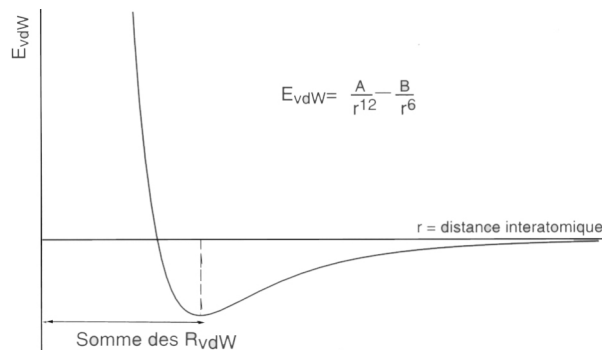
Interaction dipôle permanent - dipôle induit :  $E \propto 1/R^6$

Interaction dipôle instantané - dipôle induit :  $E \propto -B/R^6$

Dans un liquide :  $E \rightarrow E/\epsilon$

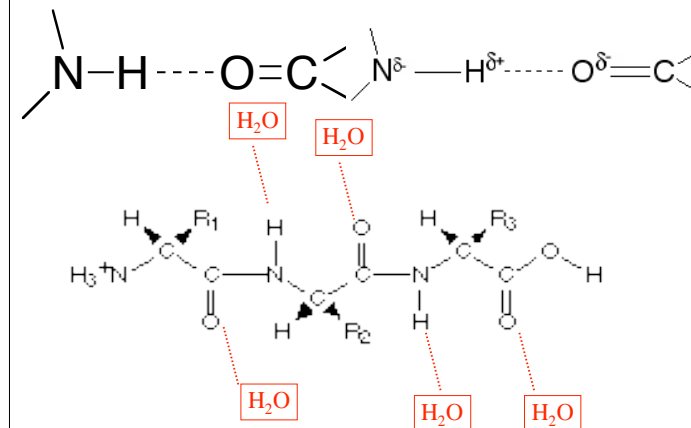
$2 \leq \epsilon \leq 100$

## Interaction de Van der Waals

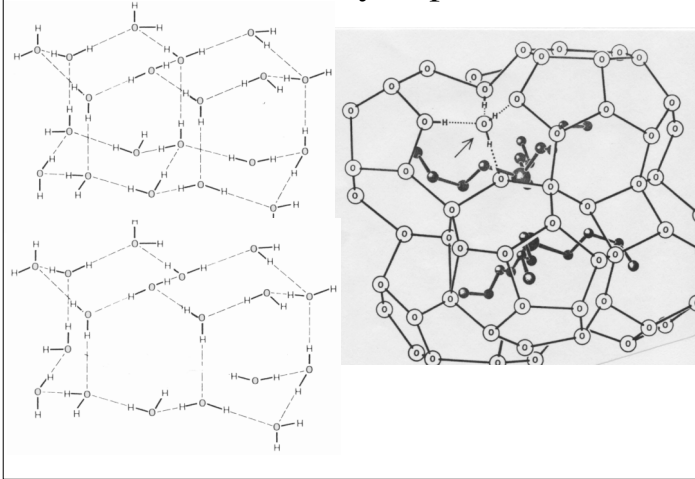


Atome	C	N	O	H	S
Rayon (Å)	1.75	1.55	1.4	1.17	1.8

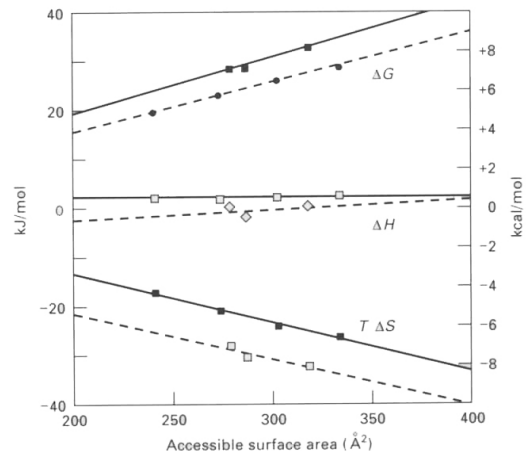
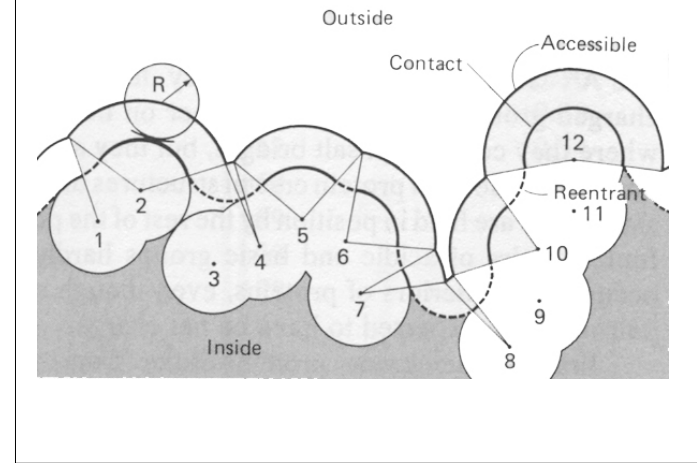
## Liaisons hydrogène



## Interaction hydrophobes



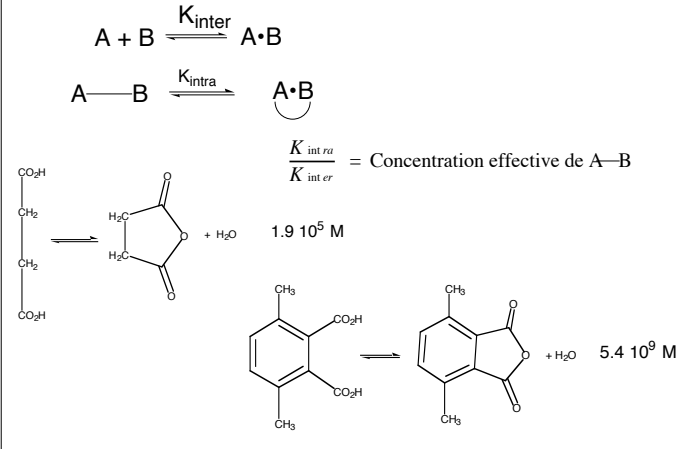
## Surface accessible



## Récapitulons ...

Interaction	Example	Distance dependence	Typical distance	Free energy (bond dissociation enthalpies for the covalent bonds)
Covalent bond	$-C_{\alpha}-C-$	-	1.5 Å	356 kJ/mole (610 kJ/mole for a C-C bond)
Disulfide bond	$-Cys-S-S-Cys-$	-	2.2 Å	167 kJ/mole
Hydrogen bond	$\begin{array}{c} \diagup N-H \diagdown \\   \\ -C=O \end{array}$	Donor (here N), and acceptor (here O) atoms <3.5 Å	3.0 Å	2-6 kJ/mole in water; 12.5-21 kJ/mole if either donor or acceptor is charged
Salt bridge	$\begin{array}{c} \diagup O \diagdown \\   \\ -C \\   \\ O \end{array} \begin{array}{c} \diagup H-H \diagdown \\   \\ I^+ \\   \\ H \end{array}$	Donor (here N), and acceptor (here O) atoms <3.5 Å	2.8 Å	12.5-17 kJ/mole; may be as high as 30 kJ/mole for fully or partially buried salt bridges (see text); less if the salt bridge is external
Long-range electrostatic interaction	$\begin{array}{c} \diagup H-H \diagdown \\   \\ -C \\   \\ O \end{array} \begin{array}{c} \diagup H-H \diagdown \\   \\ I^+ \\   \\ H \end{array}$	Depends on dielectric constant of medium. Screened by water. $1/r$ dependence	Variable	Depends on distance and environment. Can be very strong in nonpolar region but very weak in water.
Van der Waals interaction	$\begin{array}{c} H & H \\   &   \\ -C-H & H-C- \\   &   \\ H & H \end{array}$	Short range. Falls off rapidly beyond 4 Å separation. $1/r^6$ dependence	3.5 Å	4 kJ/mole (4-17 in protein interior) depending on the size of the group (for comparison, the average thermal energy of molecules at room temperature is 2.5 kJ/mole)

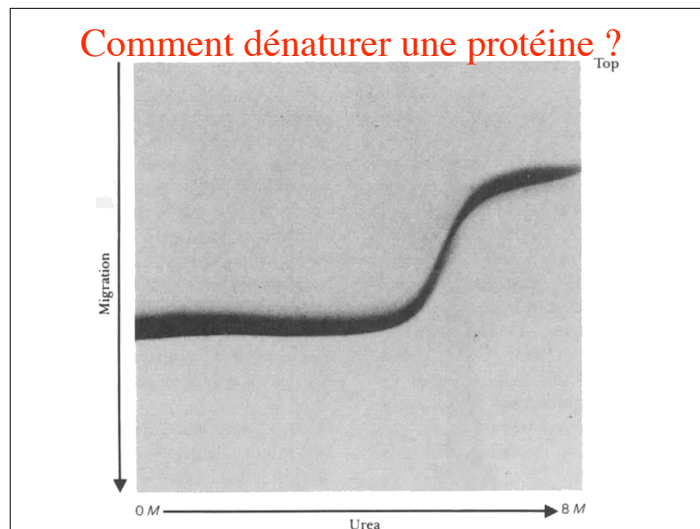
Les interactions intramoléculaires sont **très** favorisées



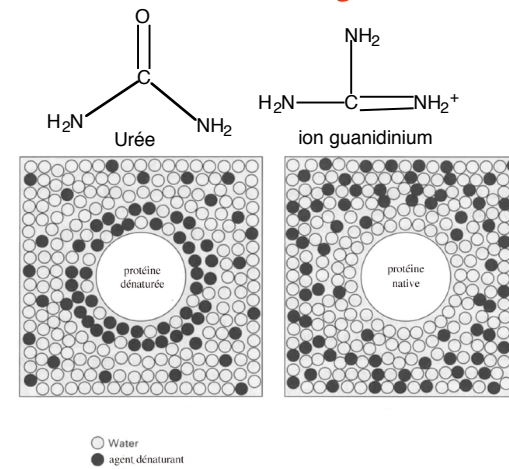
## Forces, repliement et stabilité des protéines

- Quelles forces pour stabiliser les protéines ?
- **Quelle stabilité pour les protéines ?**
- Comment les protéines se replient-elles si vite (quelques secondes) ?
- Le repliement dans la cellule est (parfois) assisté

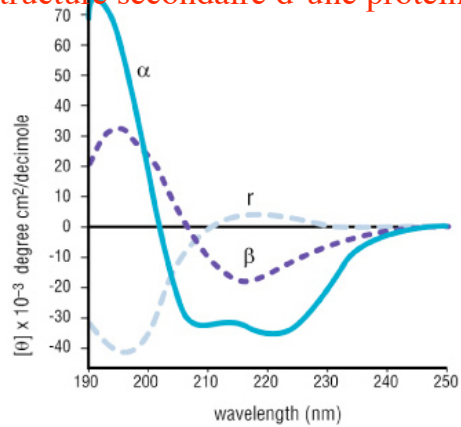
## Comment dénaturer une protéine ?



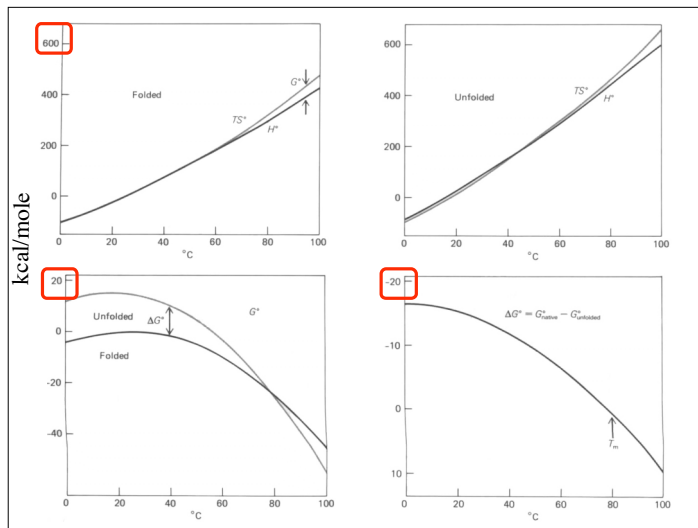
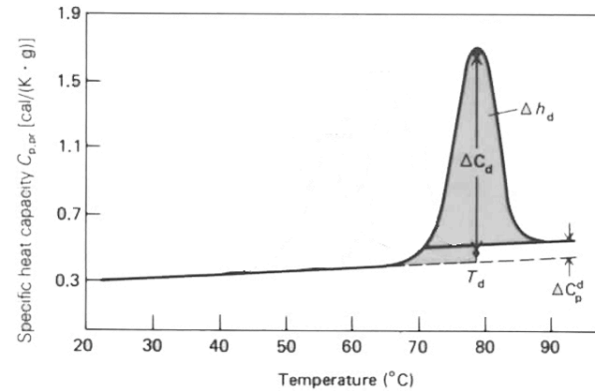
## Mécanisme d'action des agents chaotropes



Le dichroïsme circulaire permet de caractériser la structure secondaire d'une protéine



La calorimétrie permet de mesurer la variation des paramètres thermodynamiques lors de la dénaturation

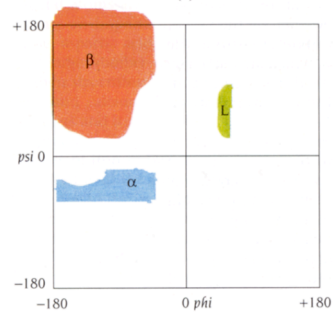


## Forces, repliement et stabilité des protéines

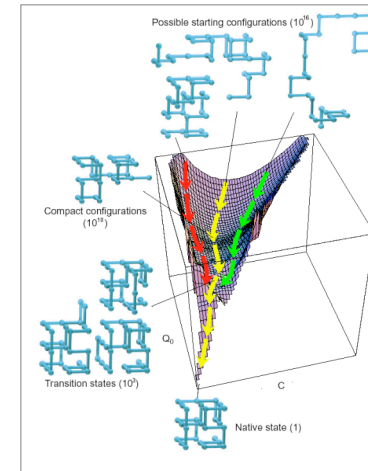
- Quelles forces pour stabiliser les protéines ?
- Quelle stabilité pour les protéines ?
- Comment les protéines se replient-elles si vite (quelques millisecondes) ?
- Le repliement dans la cellule peut être assisté

## Paradoxe de Levinthal

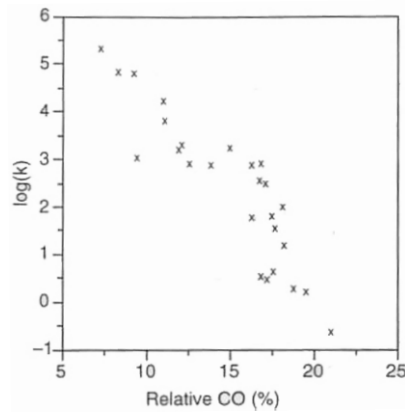
- $2^{100}$  conformations pour une protéine de 100 aa
- $10^{+11}$  transitions  $\text{sec}^{-1}$
- **$10^{11}$  ans pour explorer l'ensemble des conformations possibles**



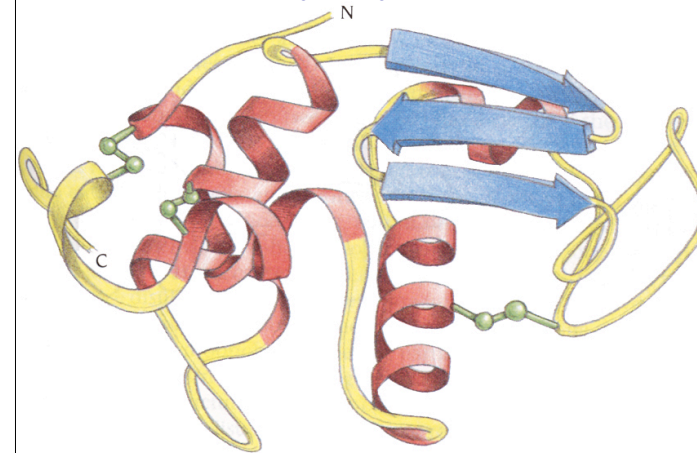
## Une solution au paradoxe de Levinthal

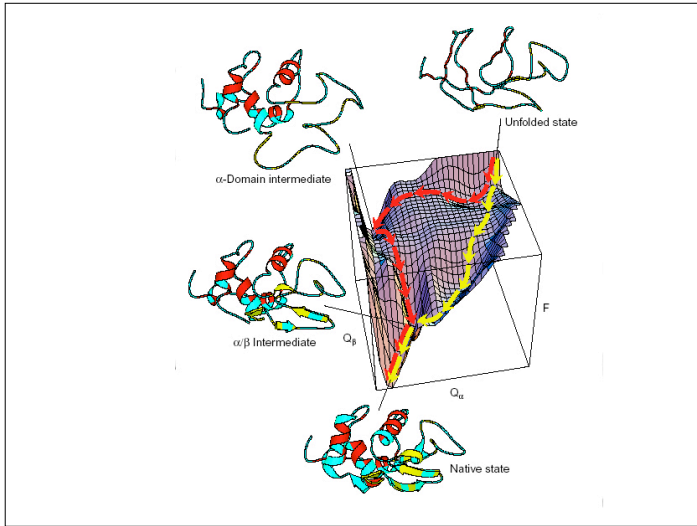


$$\text{RelativeCO} = \frac{\text{<nbre d'aa séparant deux résidus en contact>}}{\text{longueur de la séquence de la protéine}}$$

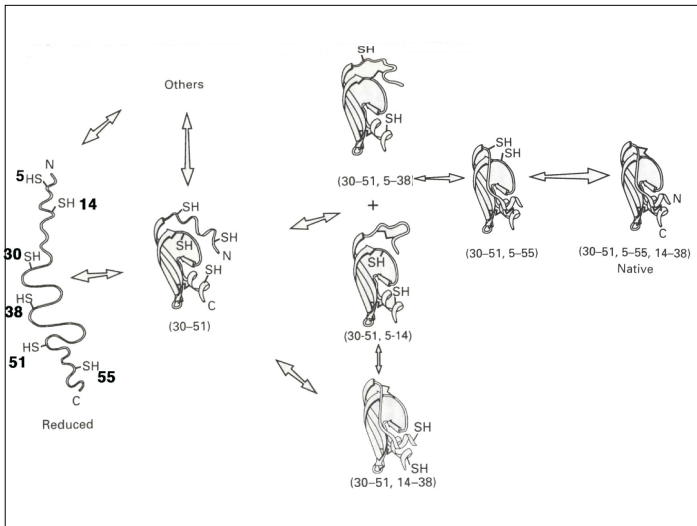
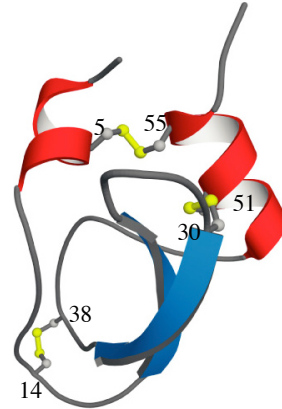


## Lysozyme



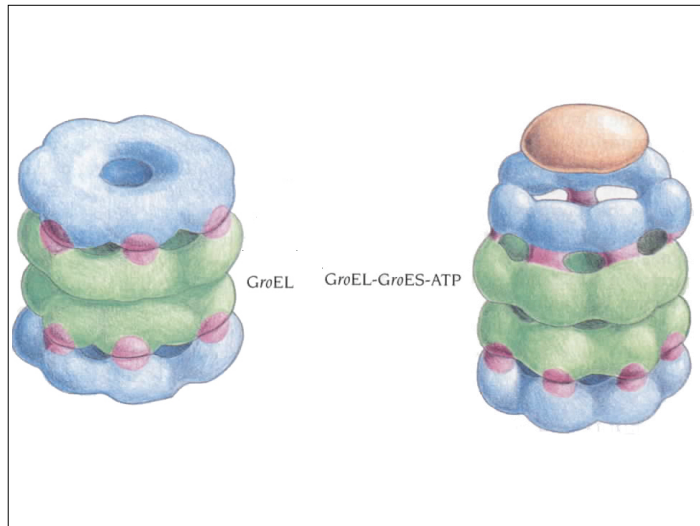


Le chemin (de repliement) le plus rapide n'est pas toujours la ligne droite

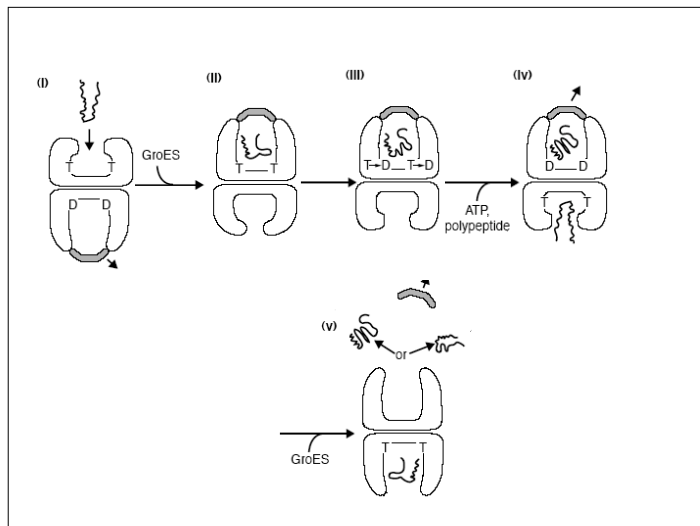
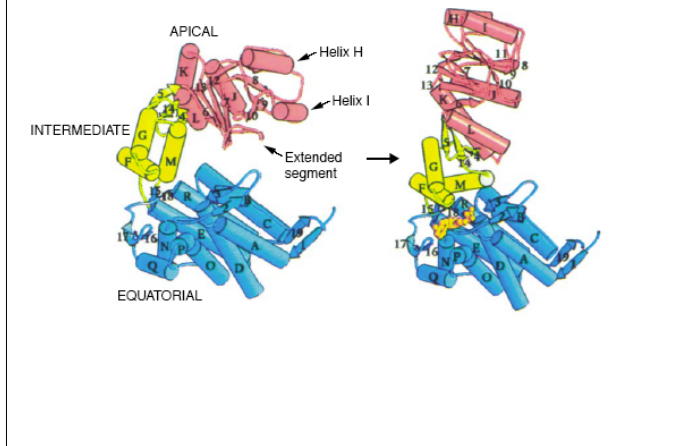


## Forces, repliement et stabilité des protéines

- Quelles forces pour stabiliser les protéines ?
- Quelle stabilité pour les protéines ?
- Comment les protéines se replient-elles si vite (quelques secondes) ?
- Le chemin (de repliement) le plus rapide n'est pas toujours la ligne droite...
- La cellule dispose de mécanismes pour assister le repliement.



Changement de structure de GroEL à la fixation de l'ATP et de GroES



### Ce qu 'il faut « absolument » retenir

- La nature des forces qui contribuent à la stabilité des protéines
- La stabilité des protéines est marginale
- La surface d'énergie effectivement explorée lors du repliement n'est qu'une petite partie de l'ensemble des conformations possibles. Ça explique la rapidité du repliement.
- Dans la cellule, le repliement est assisté pour éviter l'agrégation des protéines mal repliées.