

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 : $E \propto 1/R^4$

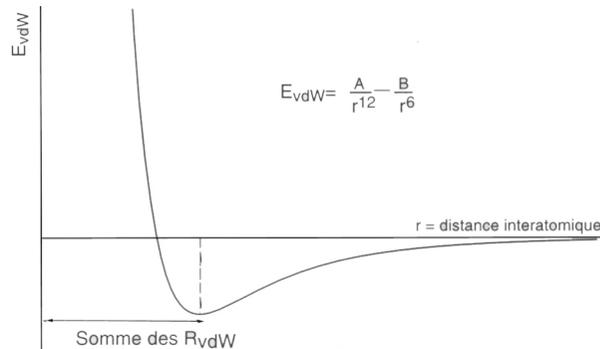
Interaction dipôle permanent - dipôle induit : $E \propto 1/R^6$

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

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

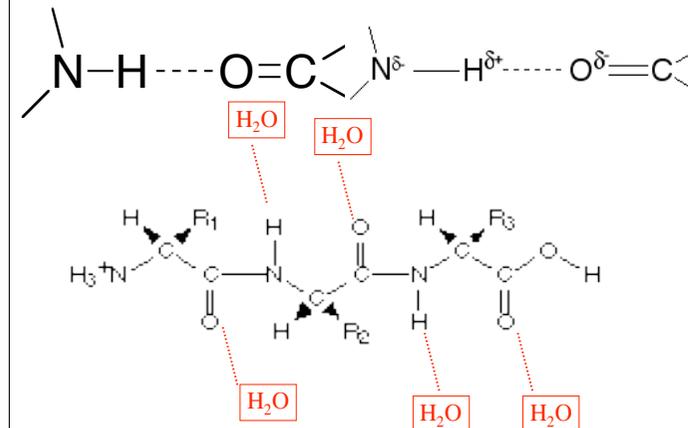
$$2 \leq \epsilon \leq 100$$

Interaction de Van der Waals

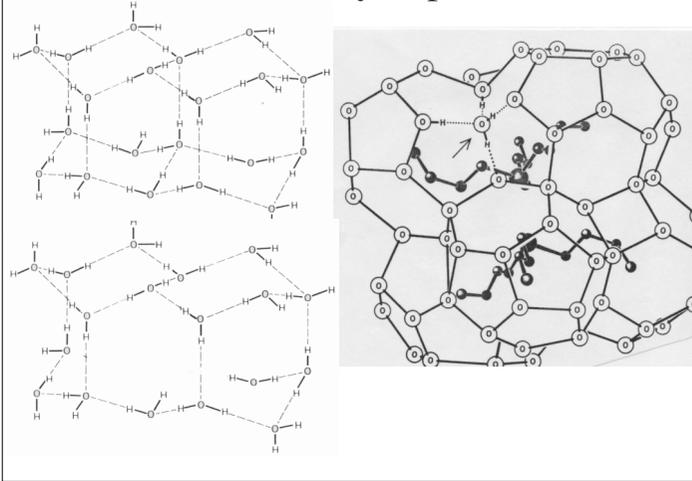


Atome	C	N	O	H	S
Rayon (Å)	1.75	1.55	1.4	1.17	1.8

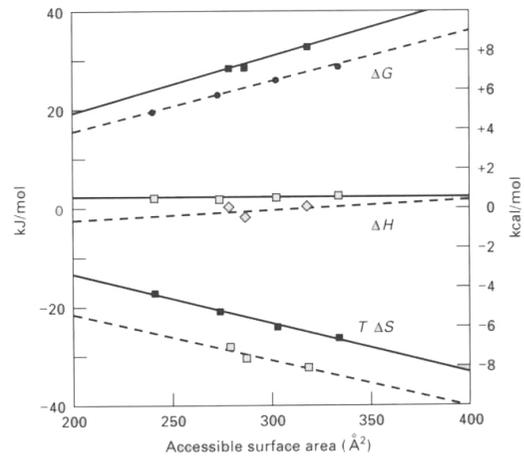
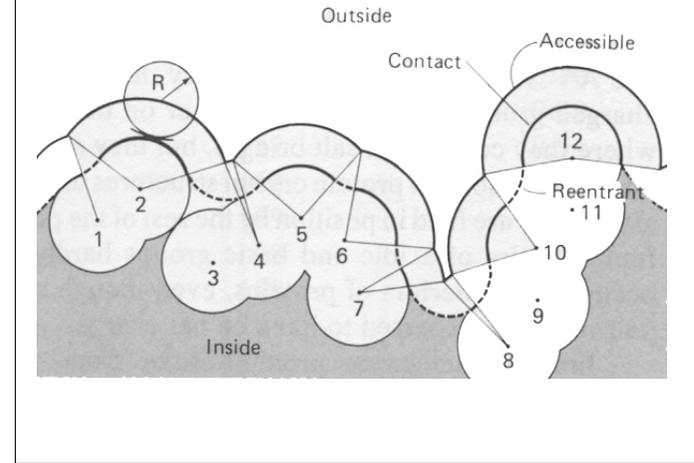
Liaisons hydrogène



Interaction hydrophobes



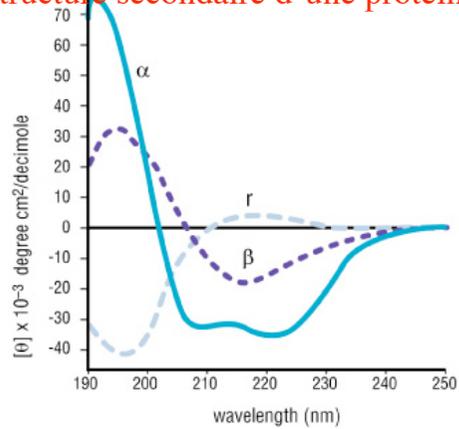
Surface accessible



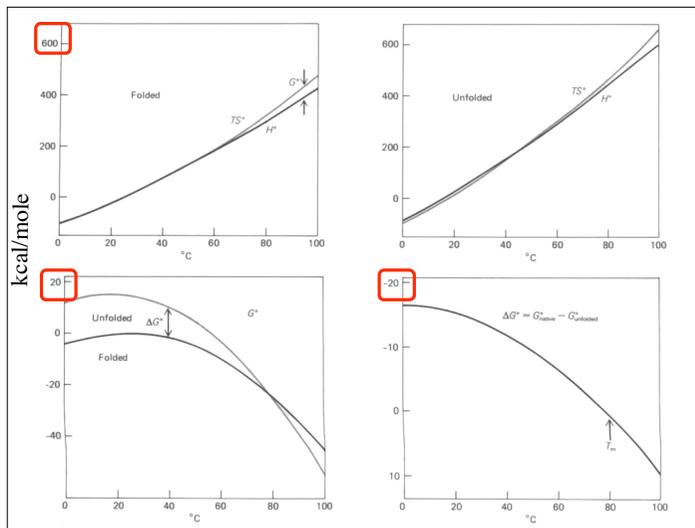
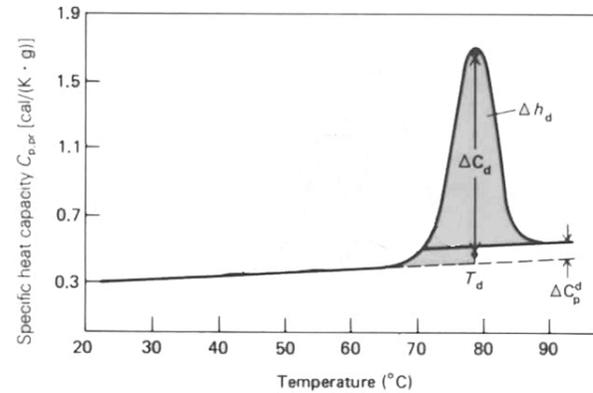
Récapitulons ...

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)

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

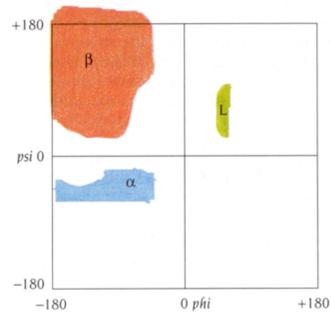


Forces, repliement et stabilité des protéines

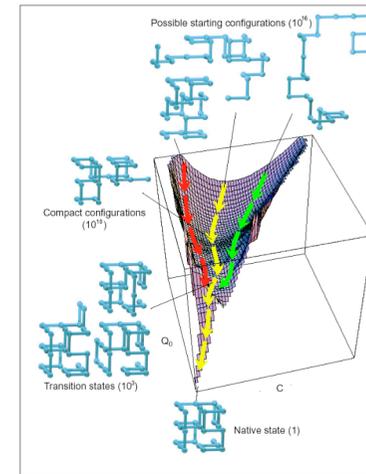
- Quelles forces pour stabiliser les protéines ?
- Quelle stabilité pour les protéines ?
- Comment les protéines se replient-elles si vite (quelques millisecondes) ?
- Le repliement dans la cellule peut être assisté

Paradoxe de Levinthal

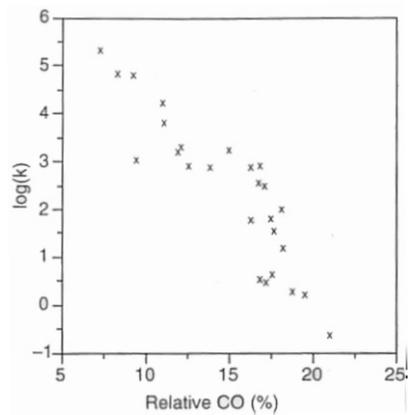
- 2^{100} conformations pour une protéine de 100 aa
- 10^{+11} transitions sec^{-1}
- **10^{11} ans pour explorer l'ensemble des conformations possibles**



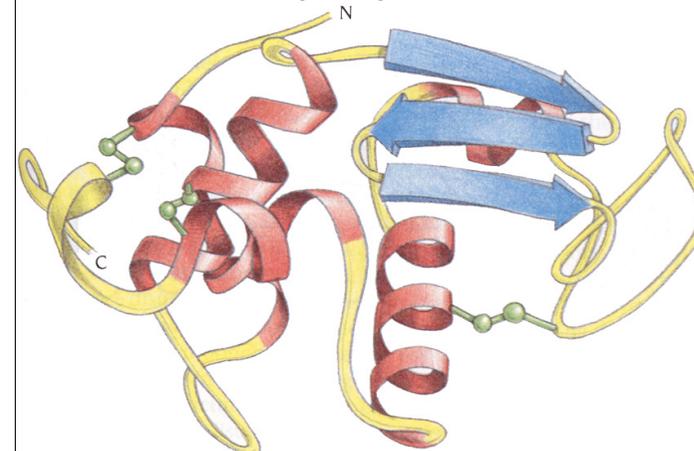
Une solution au paradoxe de Levinthal

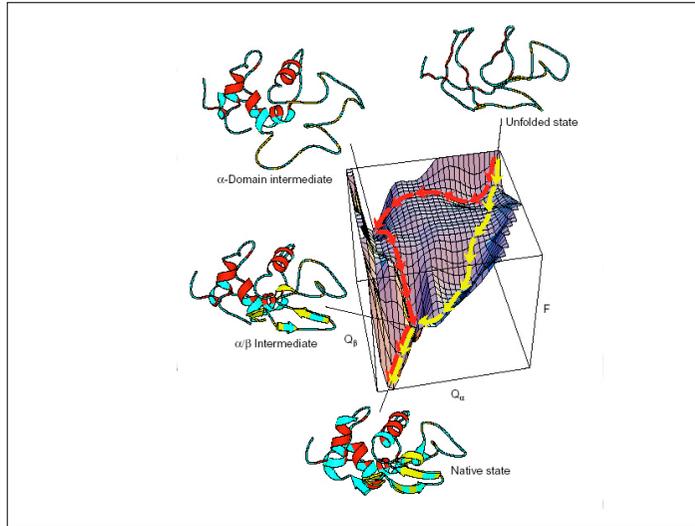


$$\text{RelativeCO} = \frac{\text{<nbre d'aa séparant deux résidus en contact>}}{\text{longueur de la séquence de la protéine}}$$

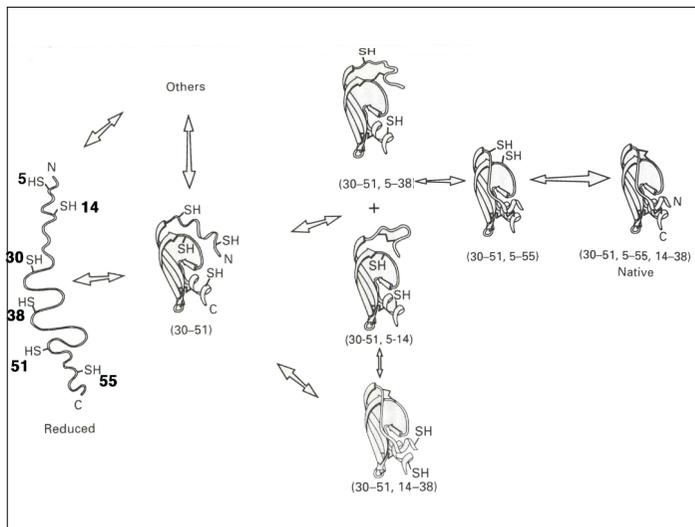
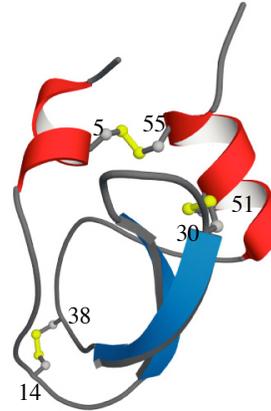


Lysozyme



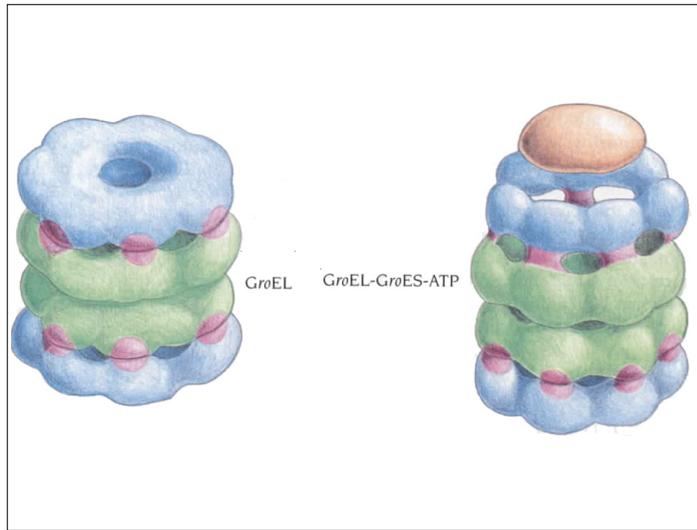


Le chemin (de repliement) le plus rapide n'est pas toujours la ligne droite

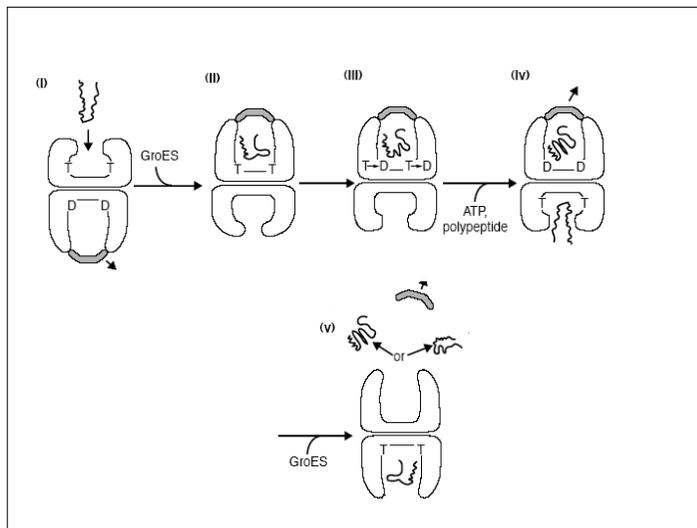
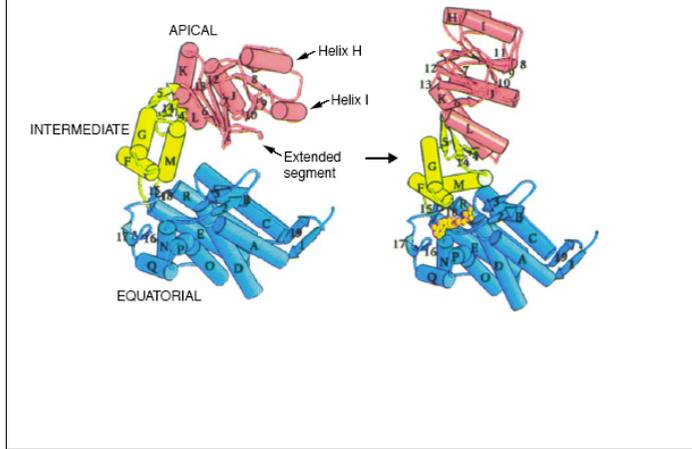


Forces, repliement et stabilité des protéines

- 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.