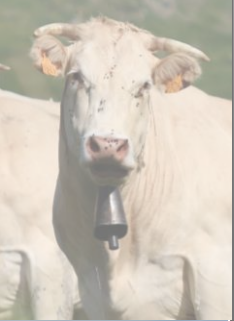


BM2 : Acides aminés et protéines du vivant



Un lézard vert avec des écailles de kératine – Cliché T. Lorin

**Quels sont les éléments constituant
les acides aminés et protéines du
vivant, comment sont-ils organisés, et
avec quelles conséquences
fonctionnelles ?**



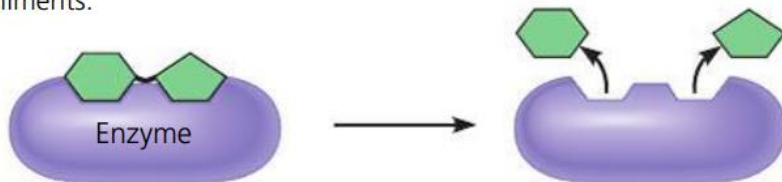
I. Les protéines ont une place centrale au sein du vivant

1. Classification des protéines en fonction de leur rôle

Protéines enzymatiques

Fonction : Accélération sélective de la vitesse des réactions chimiques

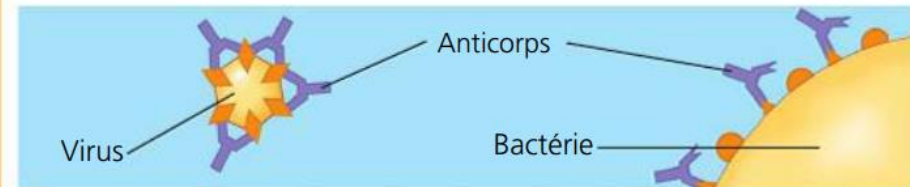
Exemple : Les enzymes digestives catalysent l'hydrolyse des liaisons dans les aliments.



Protéines de défense

Fonction : Protection contre la maladie

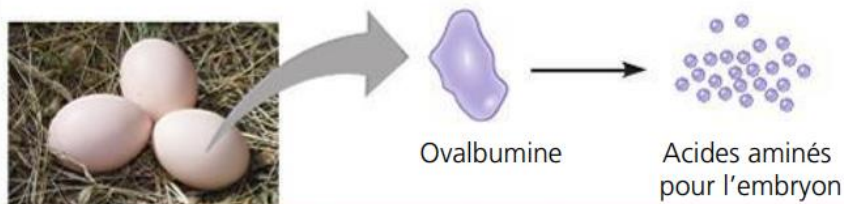
Exemple : Les anticorps inactivent et aident à détruire les virus et les bactéries.



Protéines d'entreposage

Fonction : Mise en réserve d'acides aminés

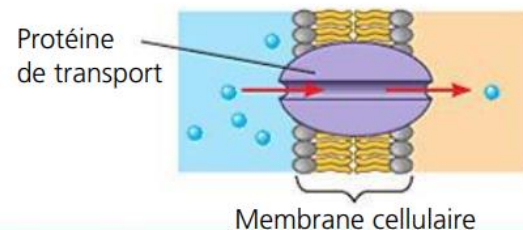
Exemples : La caséine, une protéine du lait, constitue la principale source d'acides aminés des petits des Mammifères avant leur sevrage. Les Végétaux emmagasinent des protéines dans les graines. L'ovalbumine est la protéine du blanc d'œuf ; elle est employée comme source d'acides aminés par l'embryon de l'oiseau en développement.



Protéines de transport

Fonction : Transport de substances

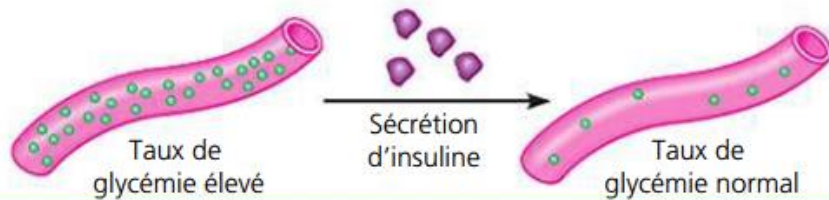
Exemples : Chez les Vertébrés, l'hémoglobine, une protéine sanguine contenant du fer, transporte le dioxygène des poumons vers les différentes parties de l'organisme.



Protéines hormonales

Fonction : Coordination des activités d'un organisme

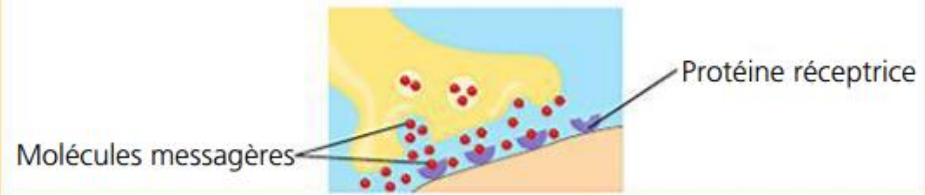
Exemple : L'insuline, une hormone sécrétée par le pancréas, provoque l'absorption de glucose par d'autres tissus, contribuant ainsi à la régulation de la concentration de glucose dans le sang.



Protéines réceptrices

Fonction : Réaction des cellules à des stimulus chimiques

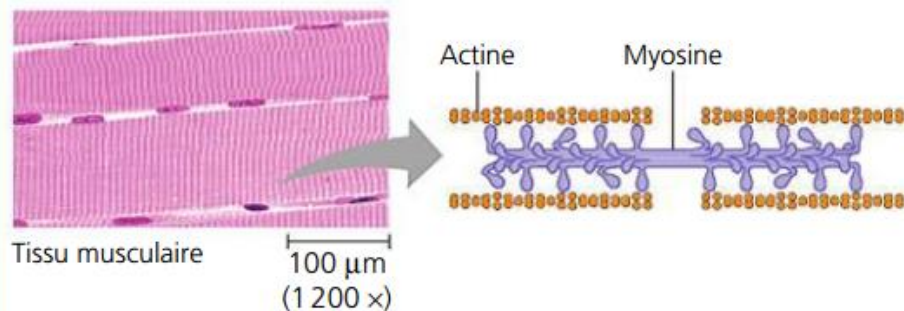
Exemple : Les protéines réceptrices intégrées à la membrane d'une cellule nerveuse détectent les molécules messagères émises par d'autres cellules nerveuses.



Protéines contractiles et motrices

Fonction : Mouvement

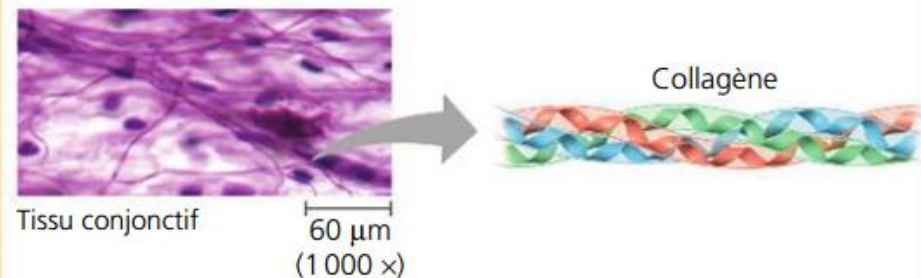
Exemples : Les protéines motrices permettent de faire onduler les cils et les flagelles propulsant de nombreuses cellules. L'actine et la myosine sont des protéines servant à la contraction des muscles.

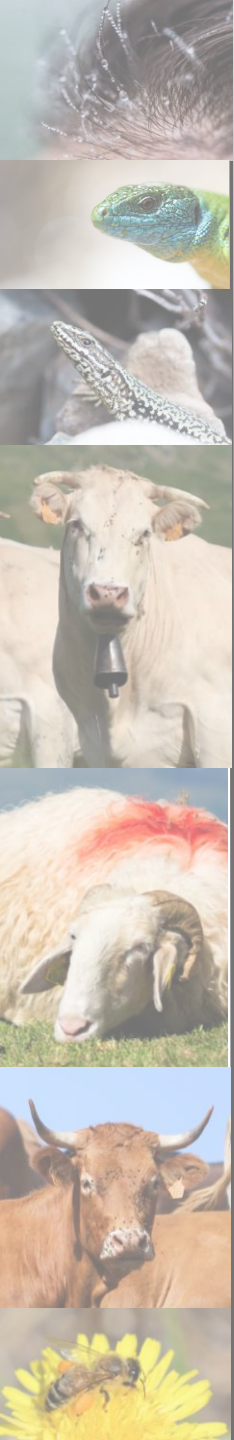


Protéines structurales

Fonction : Soutien

Exemples : La kératine est la protéine des cheveux, des cornes, des plumes, des griffes, des écailles, etc. Certains insectes et la plupart des araignées utilisent des fibres de soie pour construire leur cocon et leur toile. Le collagène et l'élastine composent la structure fibreuse des tissus conjonctifs des Animaux.





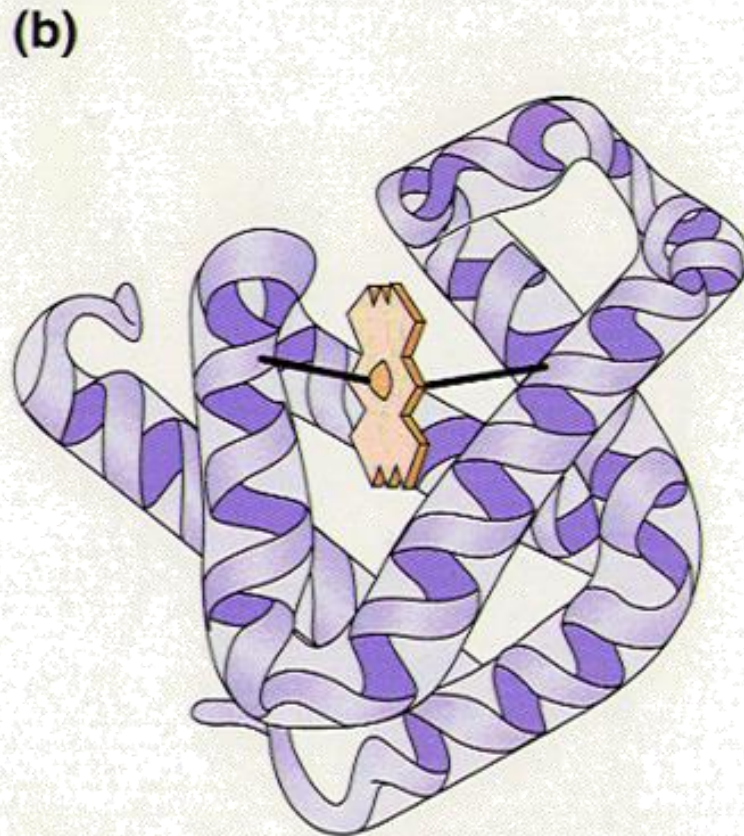
I. Les protéines ont une place centrale au sein du vivant

1. Classification des protéines en fonction de leur rôle
2. Classification des protéines en fonction de leur structure

Protéines fibreuses vs globulaires



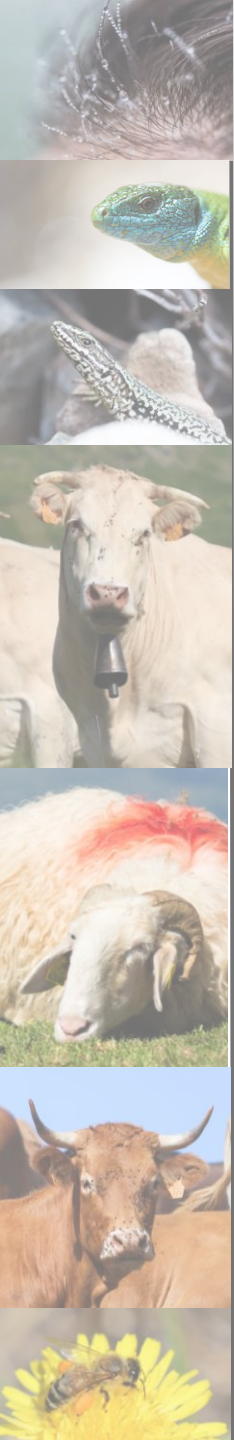
**Collagen, a
fibrous protein**



Myoglobin, a globular protein

Différentes propriétés

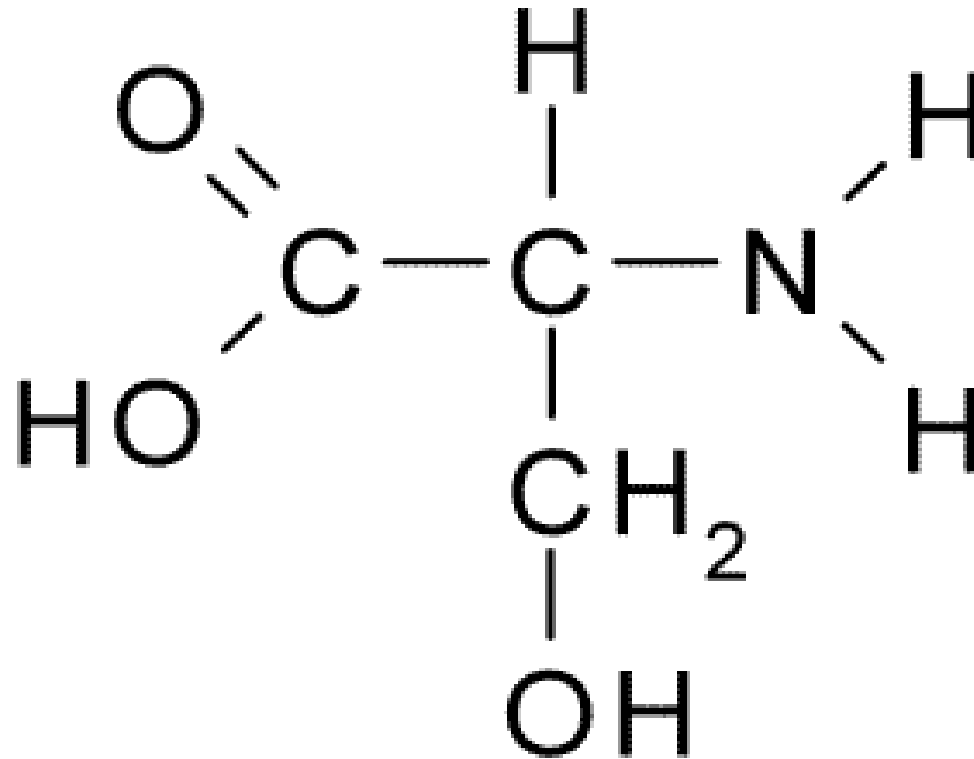
	Fibrous	Globular
Shape	Long and narrow	Round / spherical
Purpose	Structural	Functional
Acid Sequence	Repetitive amino acid sequence	Irregular amino acid sequence
Durability	Less sensitive to changes in pH, temperature, etc.	More sensitive to changes in pH, temperature, etc.
Examples	Collagen, myosin, fibrin, actin, keratin, elastin	Enzymes, haemoglobin, insulin, immunoglobulin
Solubility	(Generally) insoluble in water	(Generally) soluble in water



II. La séquence d'AA constitue la structure primaire des protéines

1. Structure et propriétés chimiques des AA

Un exemple : la sérine



Acides alpha-aminés

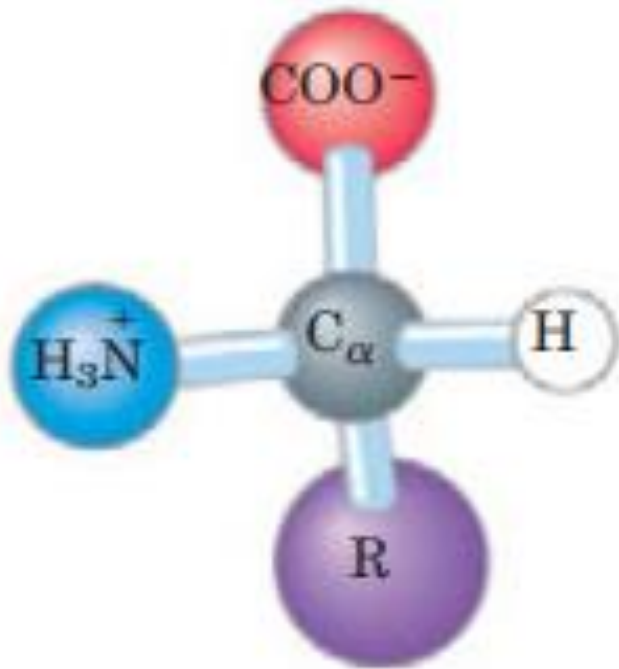
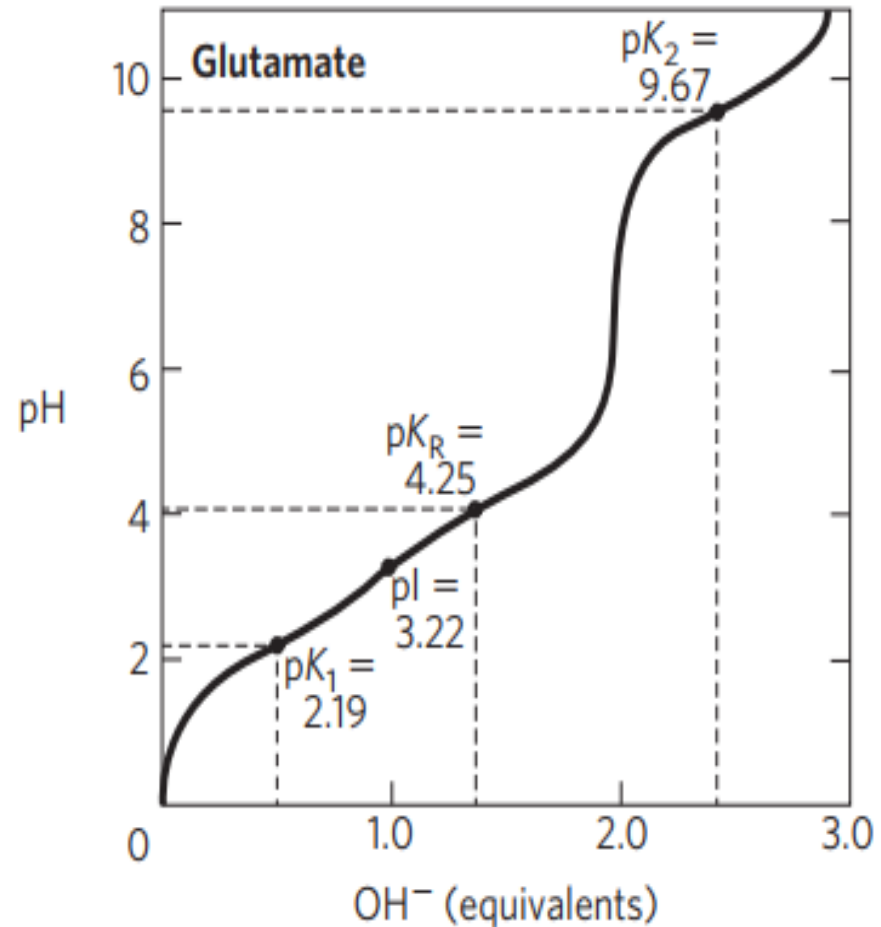
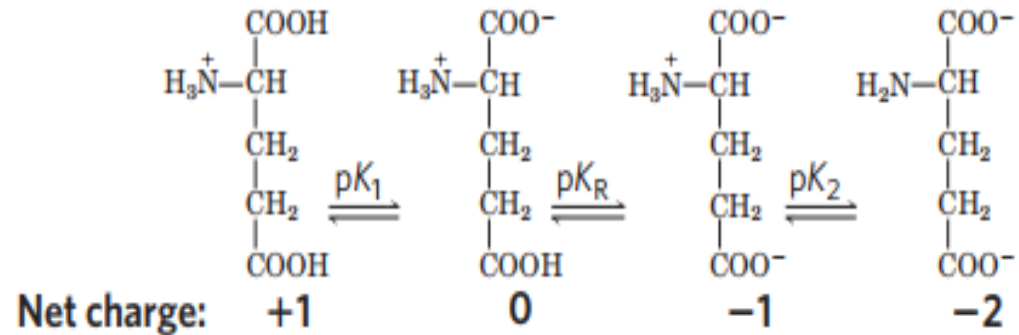


FIGURE 3-2 General structure of an amino acid. This structure is common to all but one of the α -amino acids. (Proline, a cyclic amino acid, is the exception.) The R group, or side chain (purple), attached to the α carbon (gray) is different in each amino acid.

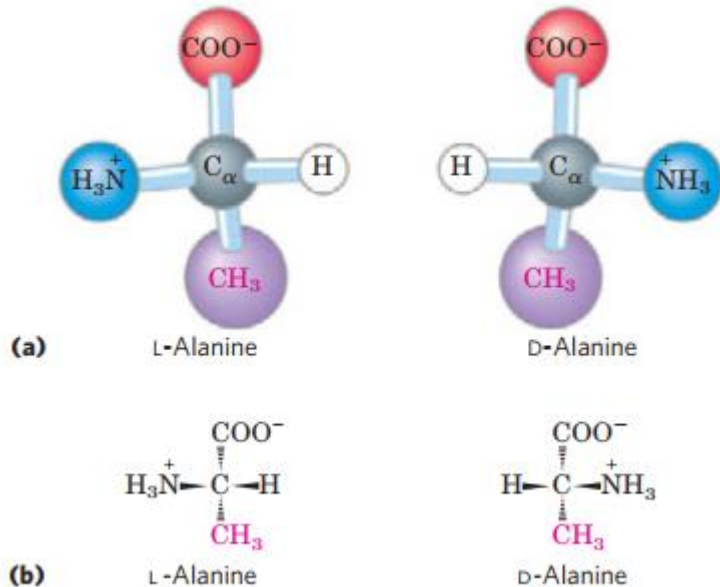
**Point
isoélectrique =
pH pour lequel
la charge
globale de la
molécule est
nulle**



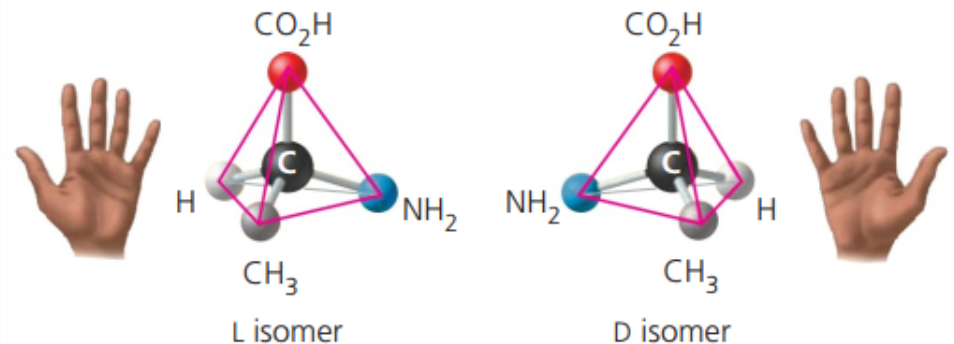
(a)

Enantiométrie des AA

Les AA du vivant sont majoritairement de la série L



(c) Enantiomers



Enantiomers differ in spatial arrangement around an asymmetric carbon, resulting in molecules that are mirror images, like left and right hands. The two isomers here are designated the L and D isomers from the Latin for "left" and "right" (*levo* and *dextro*). Enantiomers cannot be superimposed on each other.

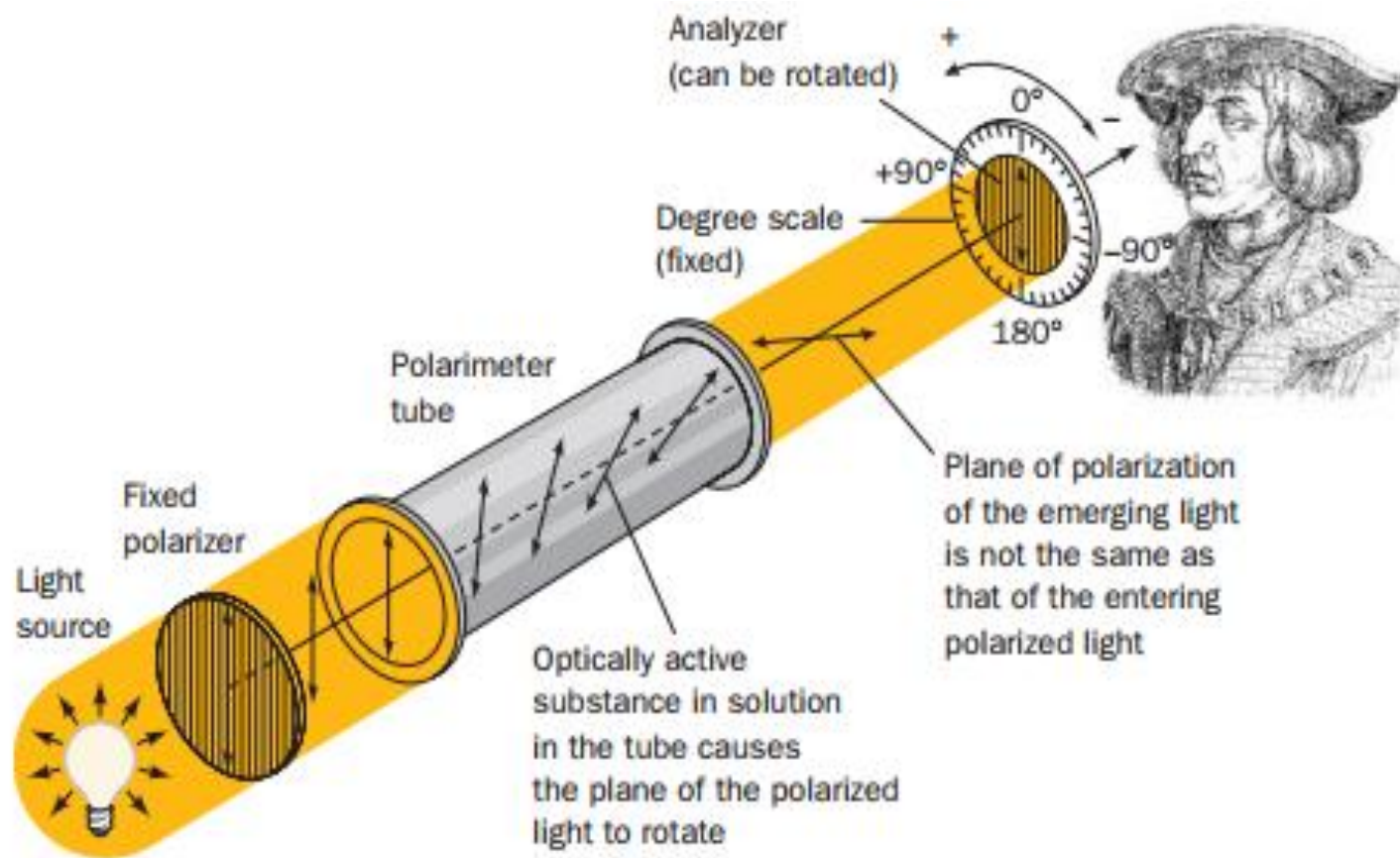


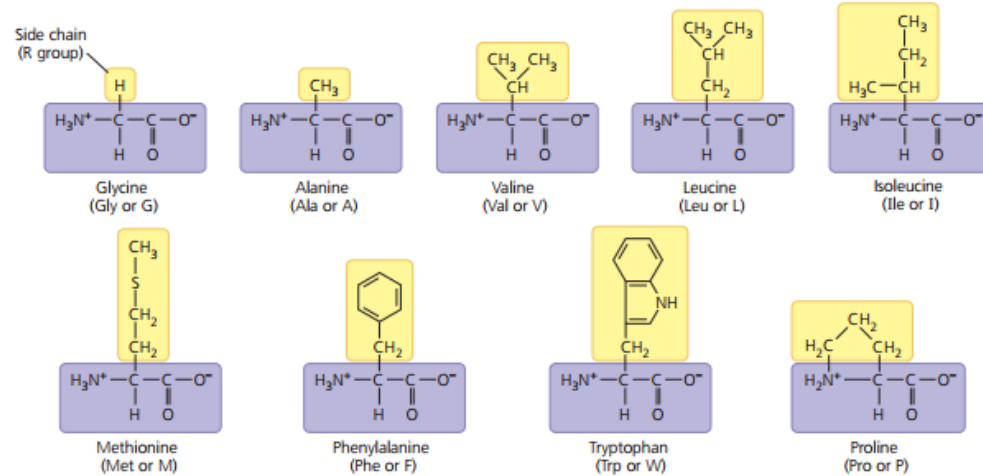
Figure 4-11 Schematic diagram of a polarimeter. This device is used to measure optical rotation.

Les familles d'AA

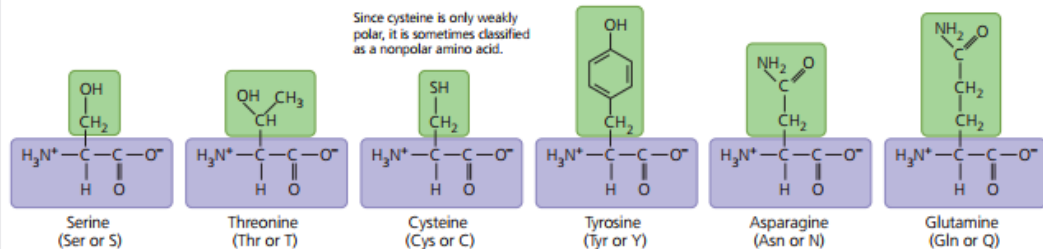
1. Hydrophiles chargés
2. Hydrophiles non chargés
3. Hydrophobes

▼ Figure 5.14 The 20 amino acids of proteins. The amino acids are grouped here according to the properties of their side chains (R groups) and shown in their prevailing ionic forms at pH 7.2, the pH within a cell. The three-letter and one-letter abbreviations for the amino acids are in parentheses. All of the amino acids used in proteins are L enantiomers (see Figure 4.7c).

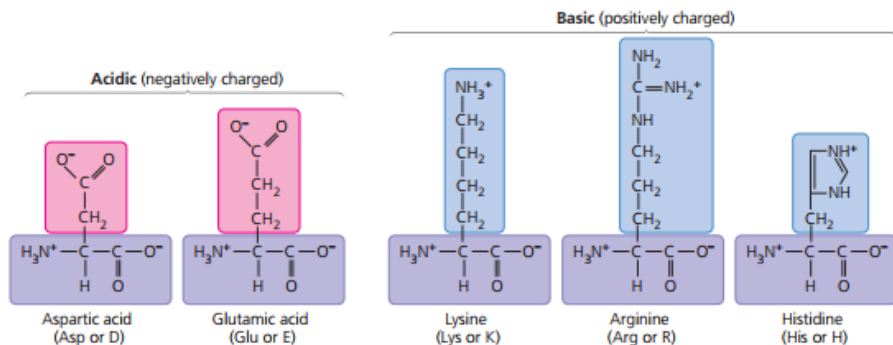
Nonpolar side chains; hydrophobic



Polar side chains; hydrophilic



Electrically charged side chains; hydrophilic



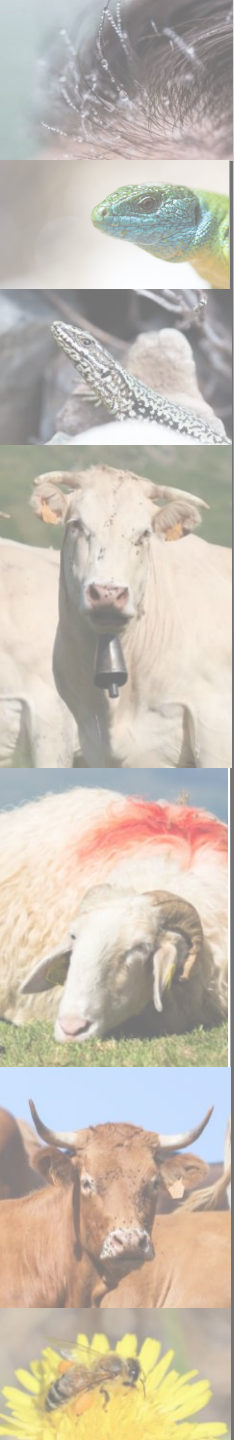
[POUR INFO]

AA essentiels (apportés par l'alimentation seulement) et non-essentiels (synthétisés par l'organisme)

Table 26-2 Essential and Nonessential Amino Acids in Humans

Essential	Nonessential
Arginine ^a	Alanine
Histidine	Asparagine
Isoleucine	Aspartate
Leucine	Cysteine
Lysine	Glutamate
Methionine	Glutamine
Phenylalanine	Glycine
Threonine	Proline
Tryptophan	Serine
Valine	Tyrosine

^aAlthough mammals synthesize arginine, they cleave most of it to form urea (Sections 26-2D and 26-2E).

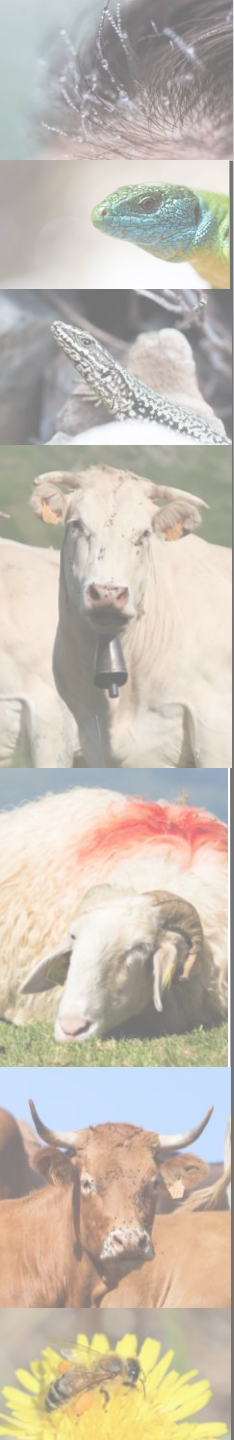


II. La séquence d'AA constitue la structure primaire des protéines

1. Structure et propriétés chimiques des AA

2. La liaison peptidique relie 2 AA

a. Formation de la liaison peptidique



II. La séquence d'AA constitue la structure primaire des protéines

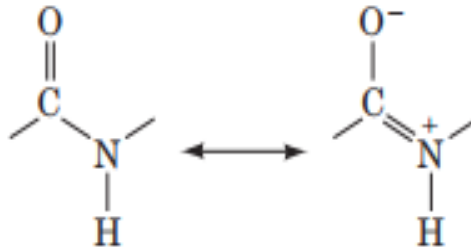
1. Structure et propriétés chimiques des AA

2. La liaison peptidique relie 2 AA

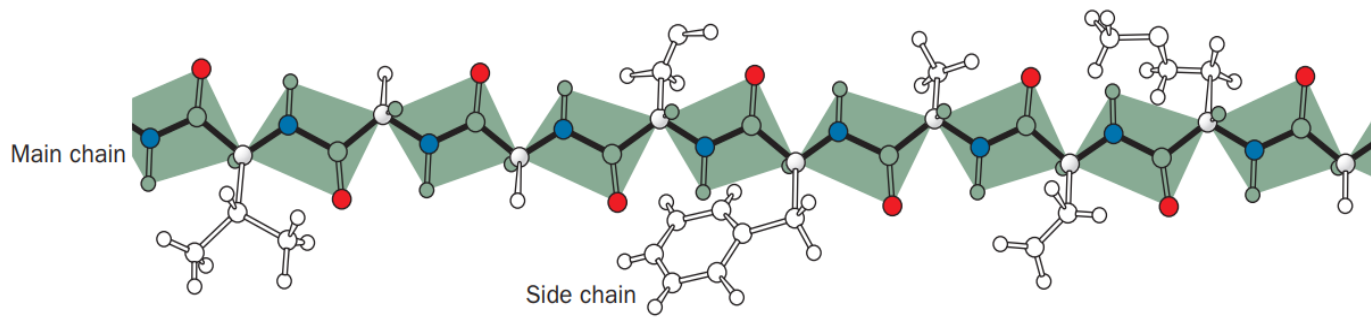
a. Formation de la liaison peptidique

b. Géométrie de la liaison peptidique : diagramme de Ramachandran

La LP est une structure plane (mésomérie)



This explanation is supported by the observations that a peptide's C—N bond is 0.13 Å shorter than its N—C_α single bond and that its C=O bond is 0.02 Å longer than that of aldehydes and ketones.



La LP est plane et entourée par 2 angles : phi et psi

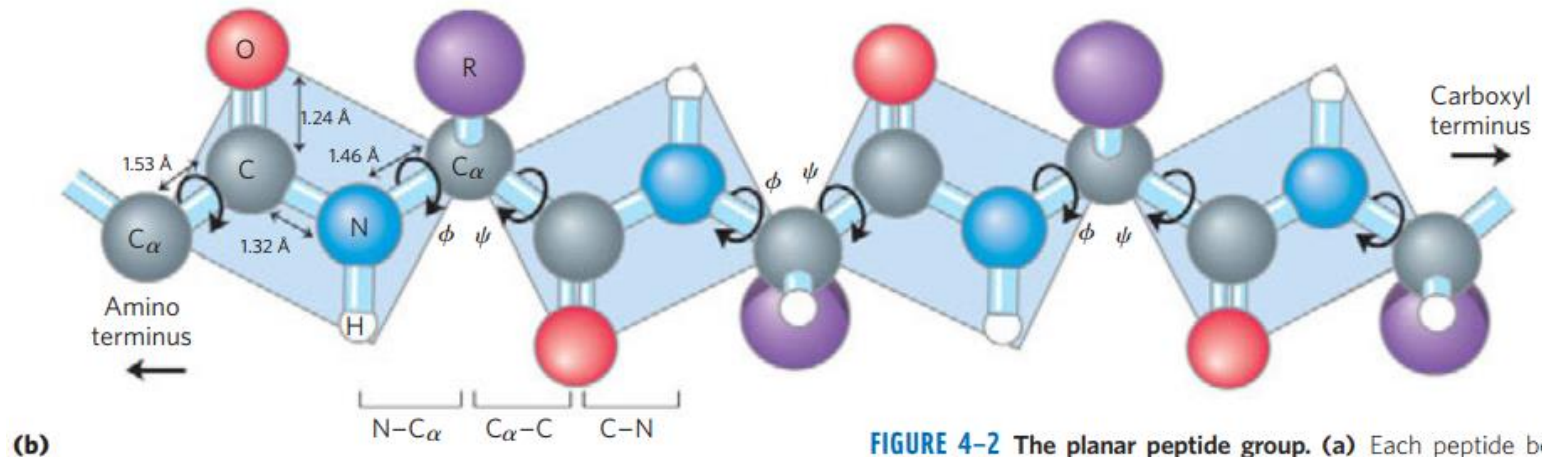


FIGURE 4-2 The planar peptide group. (a) Each peptide bond has s

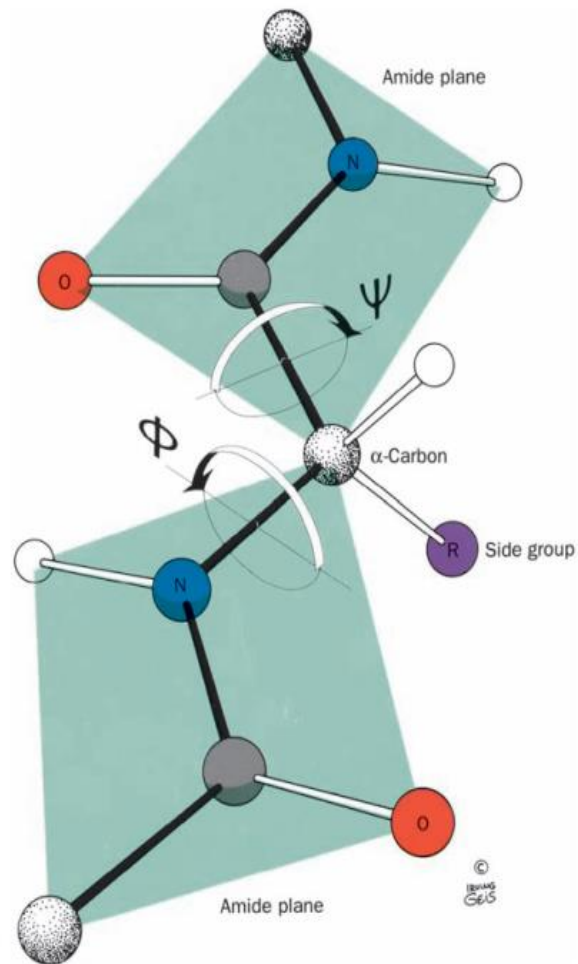


Figure 8-4 The torsional degrees of freedom in a peptide unit. The only reasonably free movements are rotations about the C_{α} —N bond (ϕ) and the C_{α} —C bond (ψ). The torsion angles are both 180° in the conformation shown and increase, as is indicated, in a clockwise manner when viewed from C_{α} . [Illustration, Irving Geis. Image from the Irving Geis Collection, Howard Hughes Medical Institute. Reprinted with permission.]  See Kinemage

Exercise 3-1

Phi et Psi ne peuvent pas prendre toutes les valeurs possibles en raison de l'encombrement stérique des chaînes latérales = radicaux

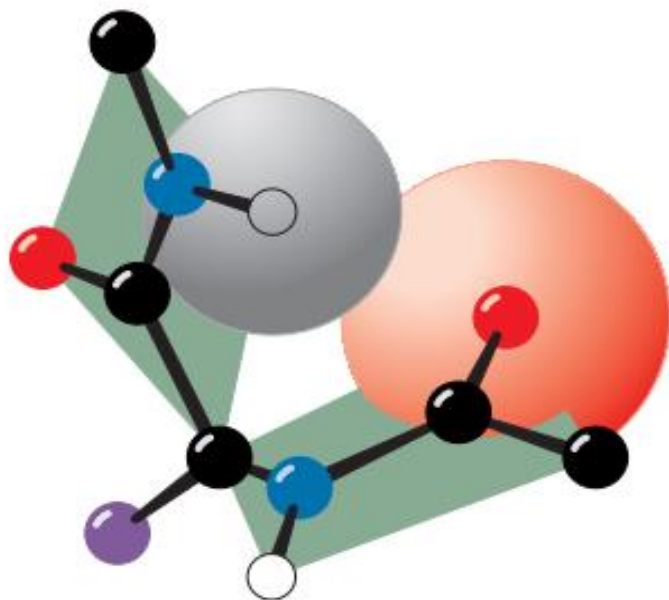


Figure 8-6 Steric interference between adjacent residues. The collision between a carbonyl oxygen and the following amide hydrogen prevents the conformation $\phi = -60^\circ$, $\psi = 30^\circ$. [Illustration, Irving Geis. Image from the Irving Geis Collection, Howard Hughes Medical Institute. Reprinted with permission.]
See Kinemage Exercise 3-1.

Un polypeptide constitué uniquement de glycines peut prendre des valeurs de Phi et Psi plus importantes qu'un polypeptide constitué uniquement d'alanines

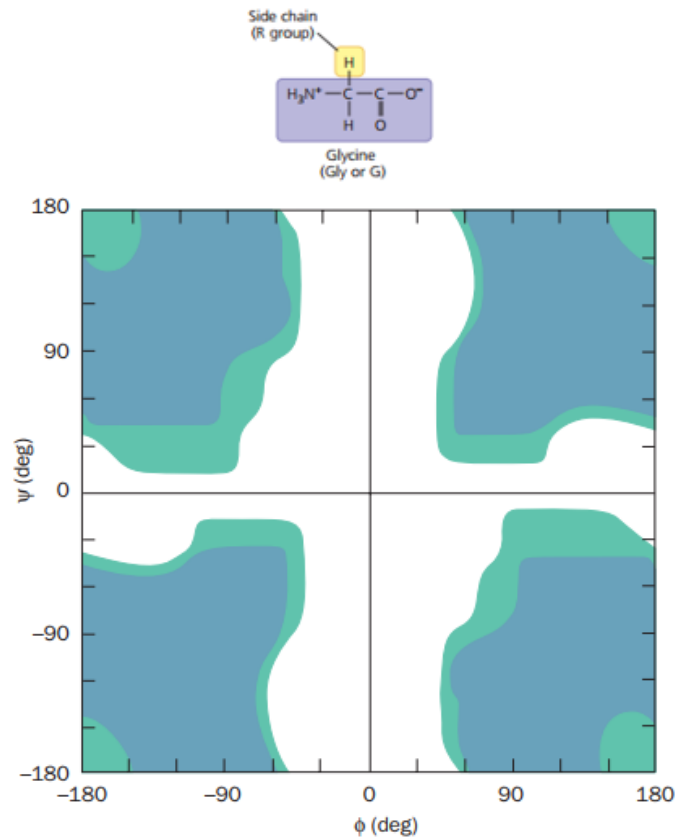


Figure 8-9 The Ramachandran diagram of **Gly** residues in a polypeptide chain. "Normally allowed" regions are shaded in blue

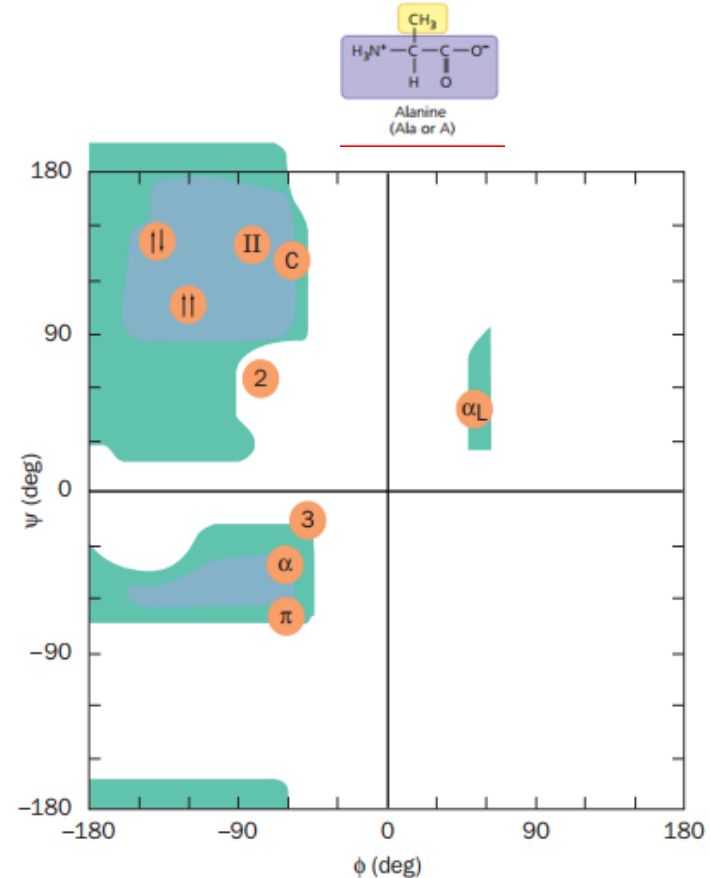
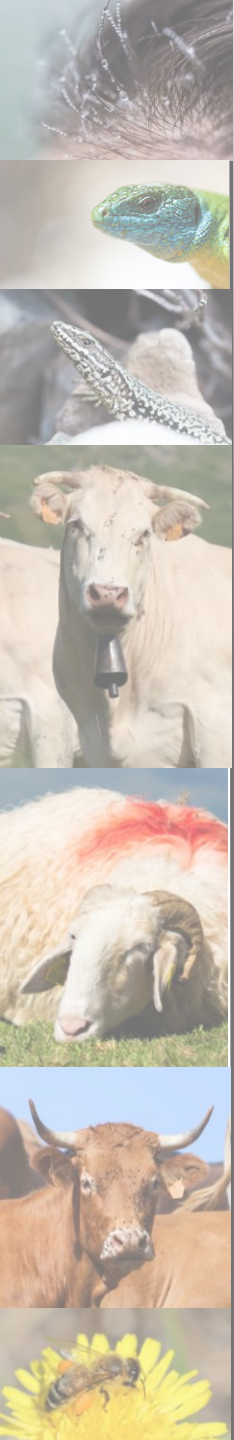


Figure 8-7 The Ramachandran diagram. It shows the sterically allowed ϕ and ψ angles for poly-L-alanine and was calculated using the van der Waals distances in Table 8-1. Regions of "normally allowed" ϕ and ψ angles are shaded in blue



II. La séquence d'AA constitue la structure primaire des protéines

1. Structure et propriétés chimiques des AA

2. La liaison peptidique relie 2 AA

3. Autres liens possibles entre AA

a. Liaisons covalentes entre radicaux : les ponts disulfure

2 cystéines peuvent être oxydées et former un pont SS

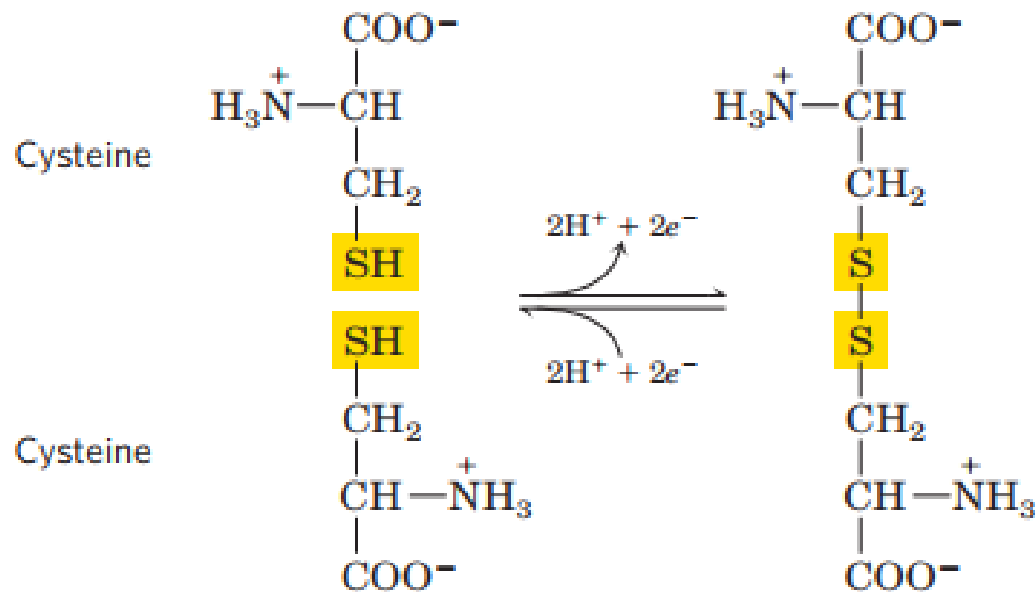


FIGURE 3-7 Reversible formation of a disulfide bond by the oxidation of two molecules of cysteine. Disulfide bonds between Cys residues stabilize the structures of many proteins.

Ponts SS intra- et inter-chaînes pour l'insuline

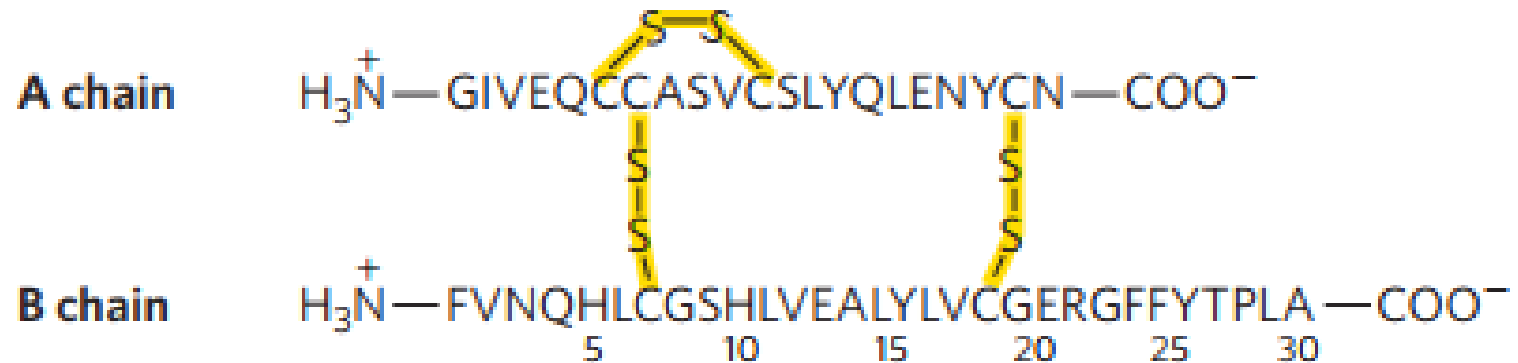
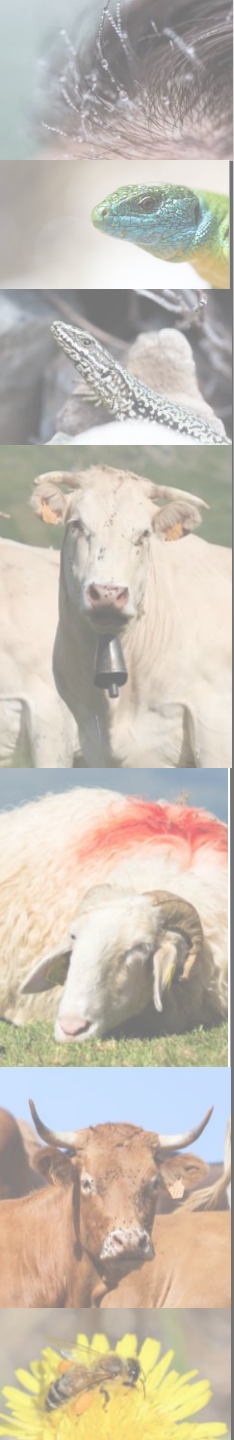


FIGURE 3-24 Amino acid sequence of bovine insulin. The two polypeptide chains are joined by disulfide cross-linkages (yellow). The A chain of insulin is identical in human, pig, dog, rabbit, and sperm whale insulins. The B chains of the cow, pig, dog, goat, and horse are identical.



II. La séquence d'AA constitue la structure primaire des protéines

1. Structure et propriétés chimiques des AA

2. La liaison peptidique relie 2 AA

3. Autres liens possibles entre AA

a. Liaisons covalentes entre radicaux : les ponts disulfure

b. Liaisons faibles

Ensemble des interactions faibles

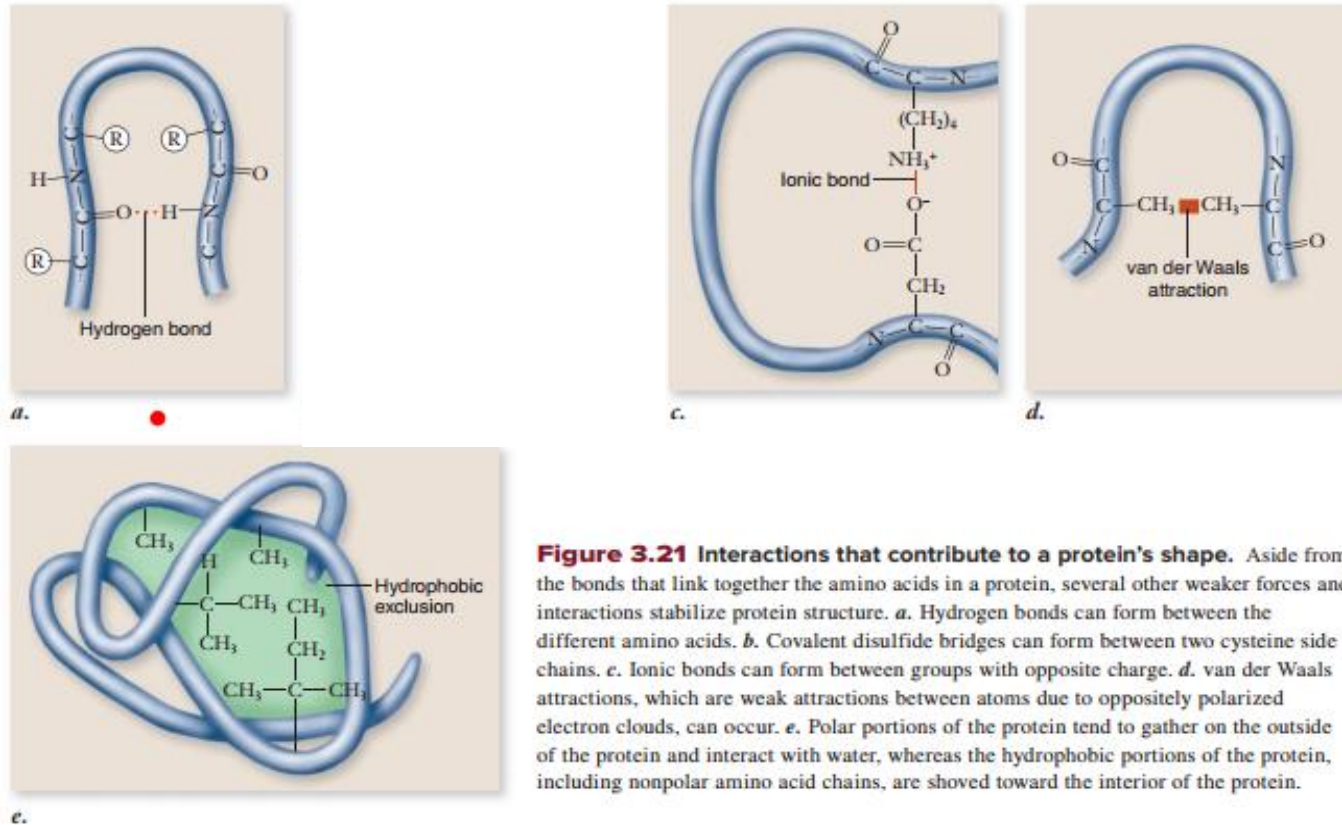
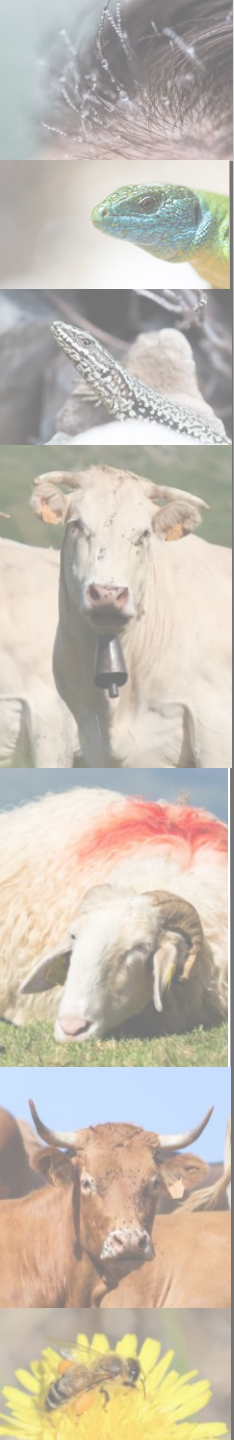


Figure 3.21 Interactions that contribute to a protein's shape. Aside from the bonds that link together the amino acids in a protein, several other weaker forces and interactions stabilize protein structure. *a.* Hydrogen bonds can form between the different amino acids. *b.* Covalent disulfide bridges can form between two cysteine side chains. *c.* Ionic bonds can form between groups with opposite charge. *d.* van der Waals attractions, which are weak attractions between atoms due to oppositely polarized electron clouds, can occur. *e.* Polar portions of the protein tend to gather on the outside of the protein and interact with water, whereas the hydrophobic portions of the protein, including nonpolar amino acid chains, are shoved toward the interior of the protein.



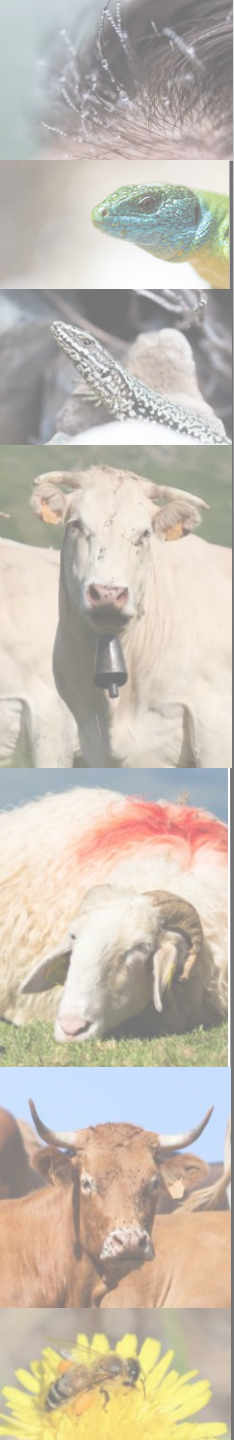
II. La séquence d'AA constitue la structure primaire des protéines

1. Structure et propriétés chimiques des AA

2. La liaison peptidique relie 2 AA

3. Autres liens possibles entre AA

4. Les protéines, des macromolécules

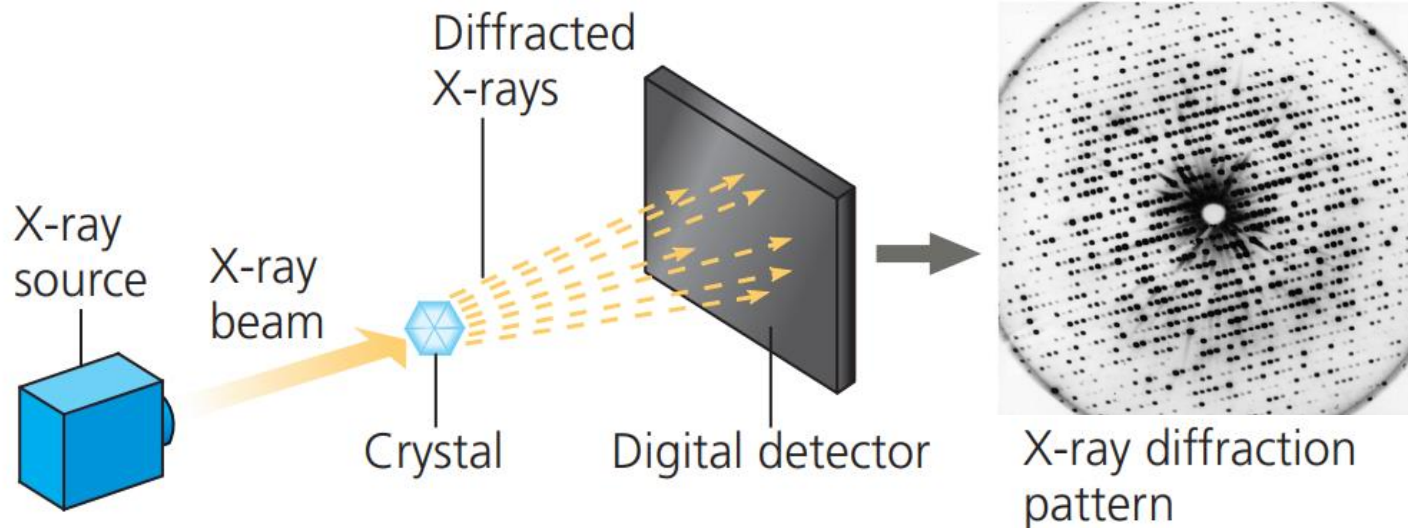


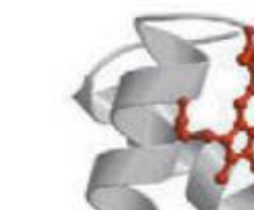
III. La structure secondaire des protéines : le repliement local et spontané

1. Détermination de la structure des protéines : cristallographie par diffraction aux rayons X

Principe de la diffraction aux rayons X

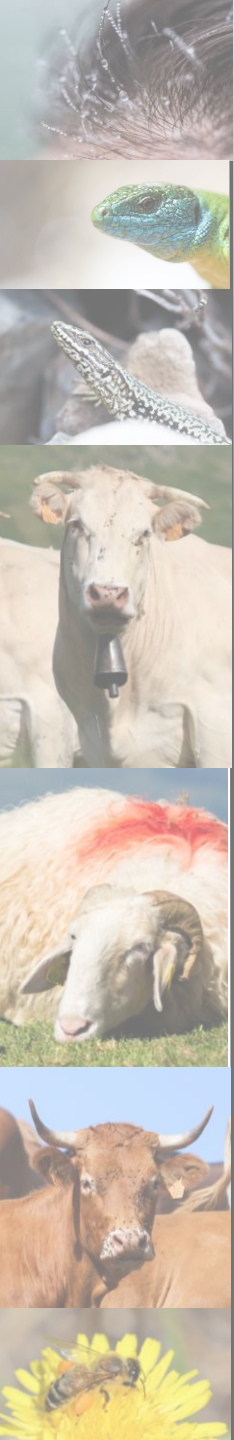
Experiment In 2006, Roger Kornberg was awarded the Nobel Prize in Chemistry for using X-ray crystallography to determine the 3-D shape of RNA polymerase II, which binds to the DNA double helix and synthesizes RNA. After crystallizing a complex of all three components, Kornberg and his colleagues aimed an X-ray beam through the crystal. The atoms of the crystal diffracted (bent) the X-rays into an orderly array that a digital detector recorded as a pattern of spots called an X-ray diffraction pattern.





(d)

33

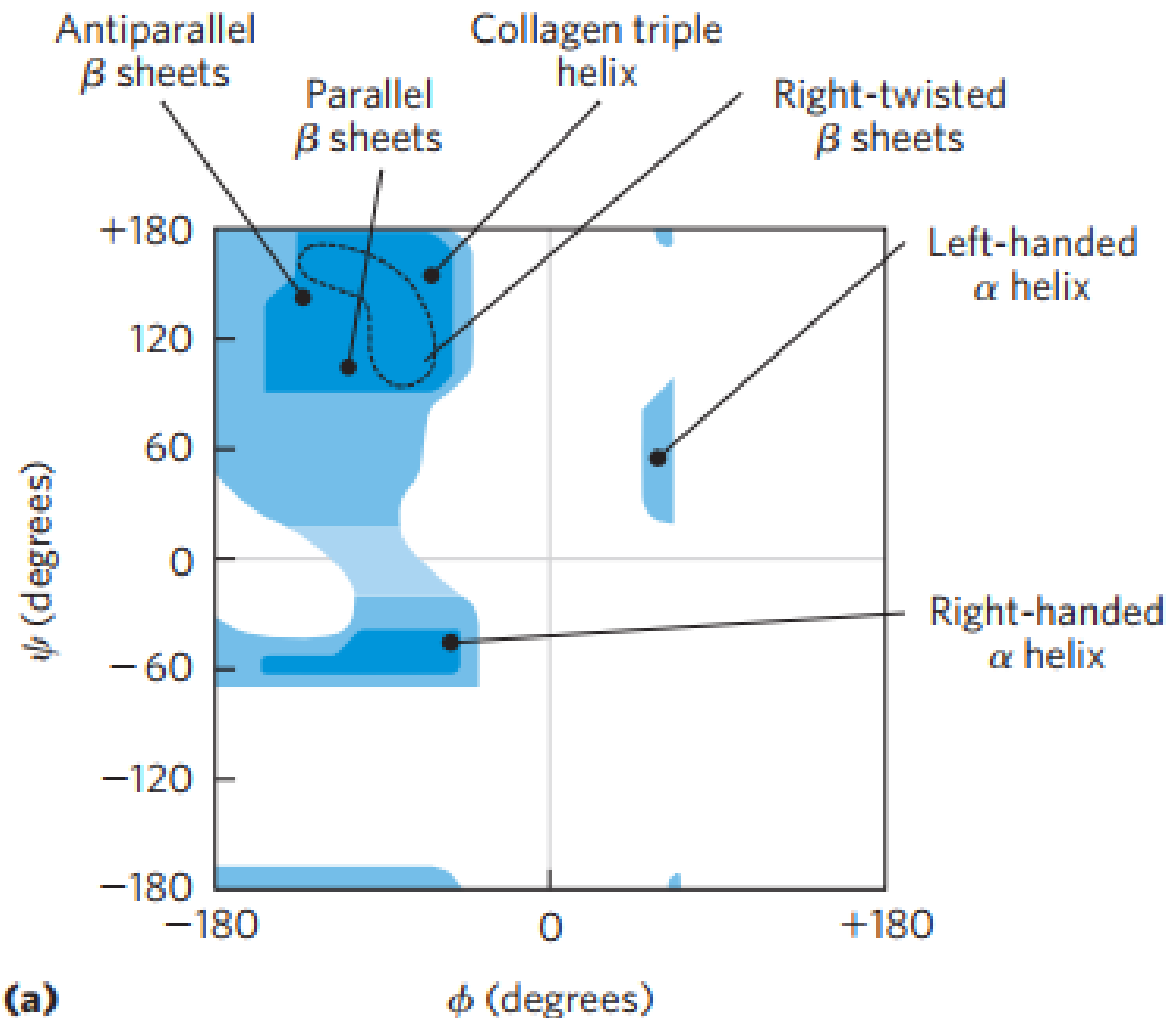


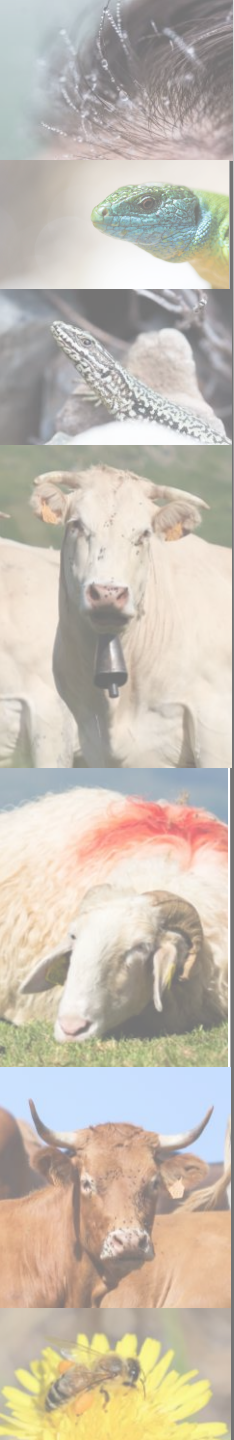
III. La structure secondaire des protéines : le repliement local et spontané

1. Détermination de la structure des protéines

2. Les structures secondaires

Les structures secondaires apparaissent lorsque des AA successifs ont les mêmes angles Phi et Psi





III. La structure secondaire des protéines : le repliement local et spontané

1. Détermination de la structure des protéines

2. Les structures secondaires

a. Les structures secondaires en hélices α

i. Structure

Une hélice alpha sous toutes les coutures

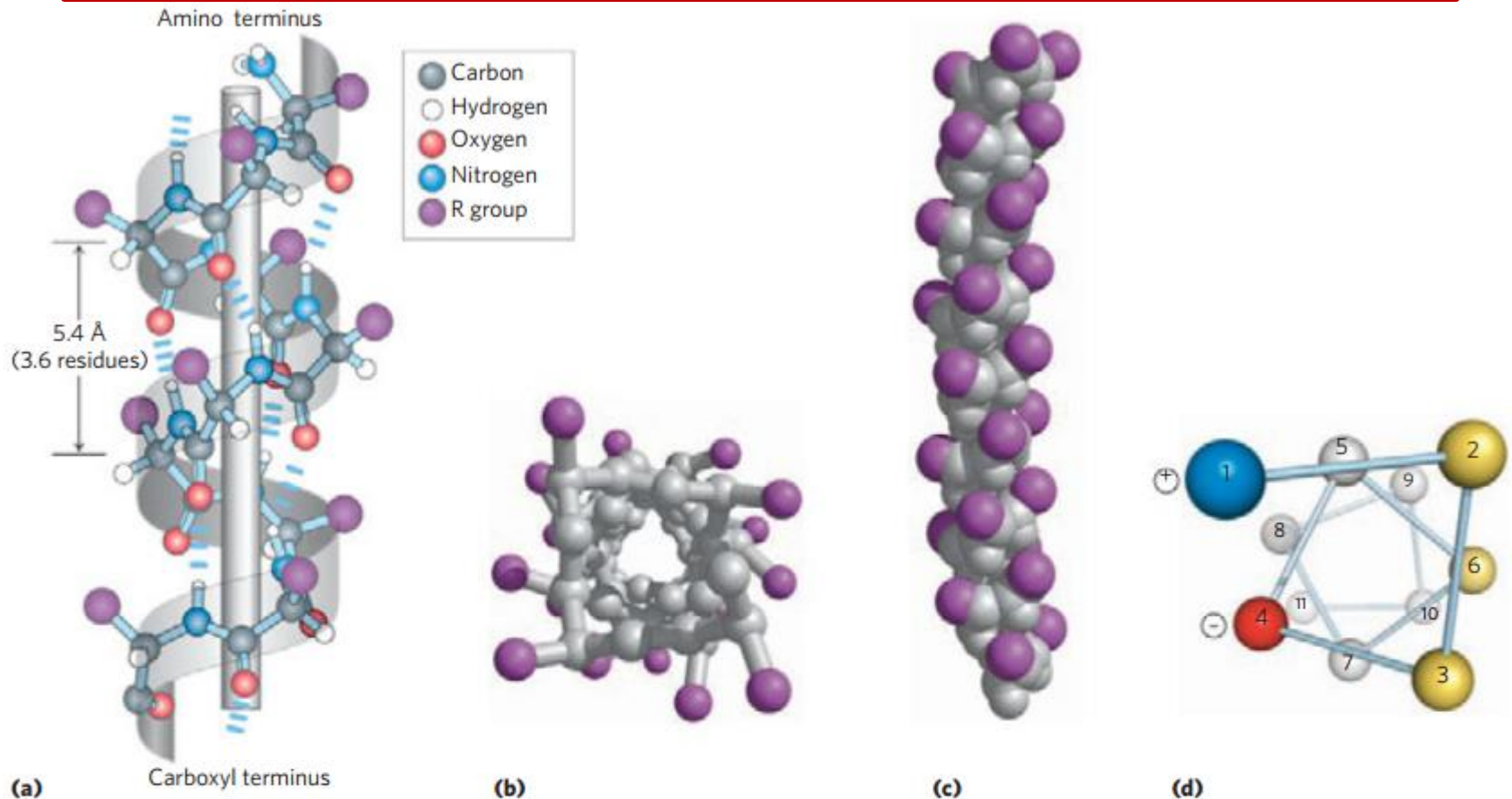
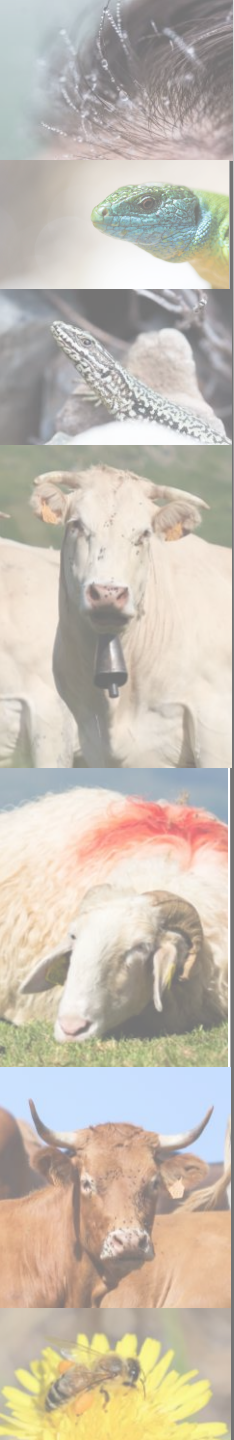


FIGURE 4-4 Models of the α helix, showing different aspects of its structure. (a) Ball-and-stick model showing the intrachain hydrogen bonds. The repeat unit is a single turn of the helix, 3.6 residues. **(b)** The α helix viewed from one end, looking down the longitudinal axis (derived from PDB ID 4TNC). Note the positions of the R groups, represented by purple spheres. This ball-and-stick model, which emphasizes the helical arrangement, gives the false impression that the helix is hollow, because the balls do not represent the van der Waals radii of the individual

atoms. **(c)** As this space-filling model shows, the atoms in the center of the α helix are in very close contact. **(d)** Helical wheel projection of an α helix. This representation can be colored to identify surfaces with particular properties. The yellow residues, for example, could be hydrophobic and conform to an interface between the helix shown here and another part of the same or another polypeptide. The red (negative) and blue (positive) residues illustrate the potential for interaction of oppositely charged side chains separated by two residues in the helix.



III. La structure secondaire des protéines : le repliement local et spontané

1. Détermination de la structure des protéines

2. Les structures secondaires

a. Les structures secondaires en hélices α

i. Structure

ii. Prédiction des domaines transmembranaires en hélices α par des profils d'hydropathie

Indices d'hydropathie des différents acides aminés + l'indice est élevé, + l'AA est hydrophobe

Résidu d'acide aminé	Indice d'hydropathie
Isoleucine	4,5
Valine	4,2
Leucine	3,8
Phénylalanine	2,8
Cystéine	2,5
Méthionine	1,9
Alanine	1,8
Glycine	-0,4
Thréonine	-0,7
Tryptophane	-0,9
Sérine	-0,8
Tyrosine	-1,3
Proline	-1,6
Histidine	-3,2
Asparagine	-3,5
Acide glutamique	-3,5
Glutamine	-3,5
Acide aspartique	-3,5
Lysine	-3,9
Arginine	-4,5

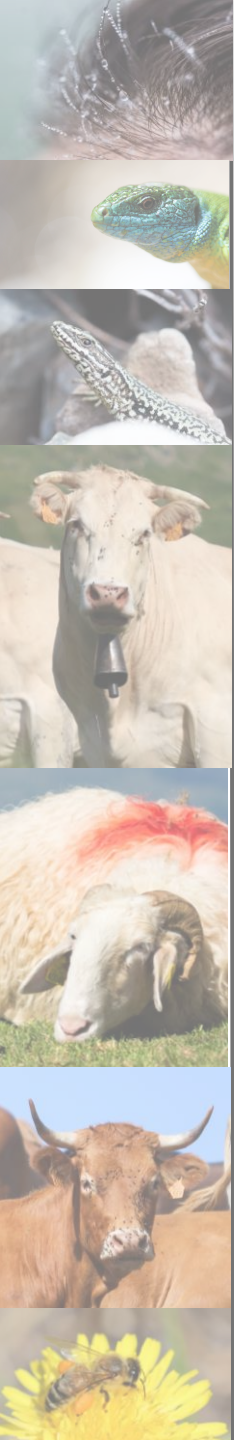
↑
Acide aminé de plus en plus hydrophobe

[POUR INFO]

Proportionnel à l'énergie mise en jeu lors du transfert de l'acide aminé d'un solvant organique vers l'eau.

Cette valeur est positive pour un acide aminé hydrophobe et négative pour un acide aminé hydrophile.

Résidu d'acide aminé	Indice d'hydropathie	
Isoleucine	4,5	↑ Acide aminé de plus en plus hydrophobe
Valine	4,2	
Leucine	3,8	
Phénylalanine	2,8	
Cystéine	2,5	
Méthionine	1,9	
Alanine	1,8	
Glycine	-0,4	
Thréonine	-0,7	
Tryptophane	-0,9	
Sérine	-0,8	
Tyrosine	-1,3	
Proline	-1,6	
Histidine	-3,2	
Asparagine	-3,5	
Acide glutamique	-3,5	
Glutamine	-3,5	
Acide aspartique	-3,5	
Lysine	-3,9	
Arginine	-4,5	



III. La structure secondaire des protéines : le repliement local et spontané

1. Détermination de la structure des protéines

2. Les structures secondaires

a. Les structures secondaires en hélices α

b. Les structures secondaires en feuillets β

Brin beta, feuillet beta

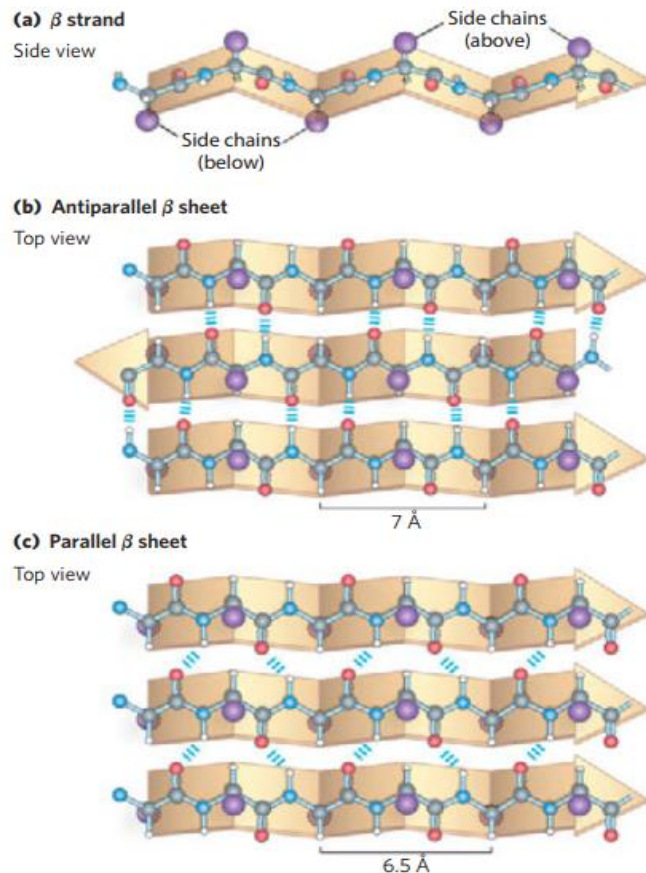


FIGURE 4-6 The β conformation of polypeptide chains. These (a) side and (b, c) top views reveal the R groups extending out from the β sheet and emphasize the pleated shape formed by the planes of the peptide bonds. (An alternative name for this structure is β -pleated sheet.) Hydrogen-bond cross-links between adjacent chains are also shown. The amino-terminal to carboxyl-terminal orientations of adjacent chains (arrows) can be the same or opposite, forming (b) an antiparallel β sheet or (c) a parallel β sheet.

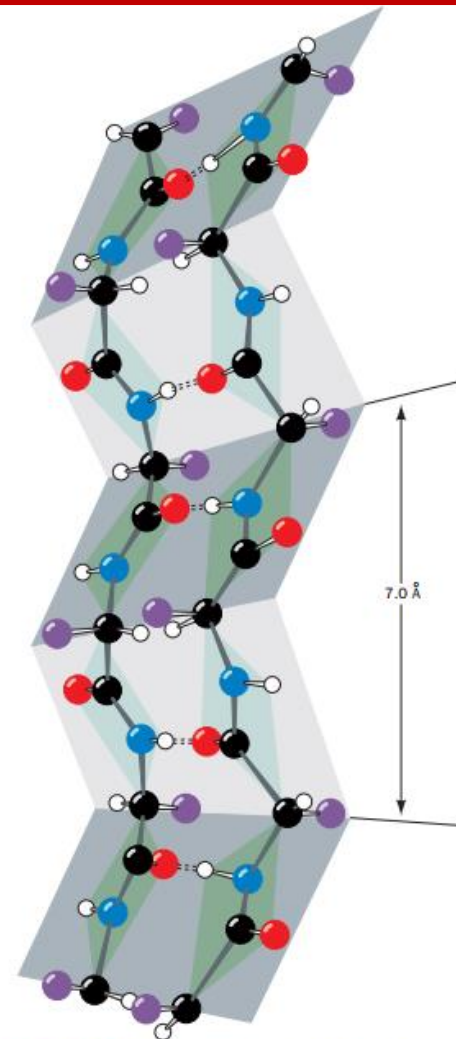
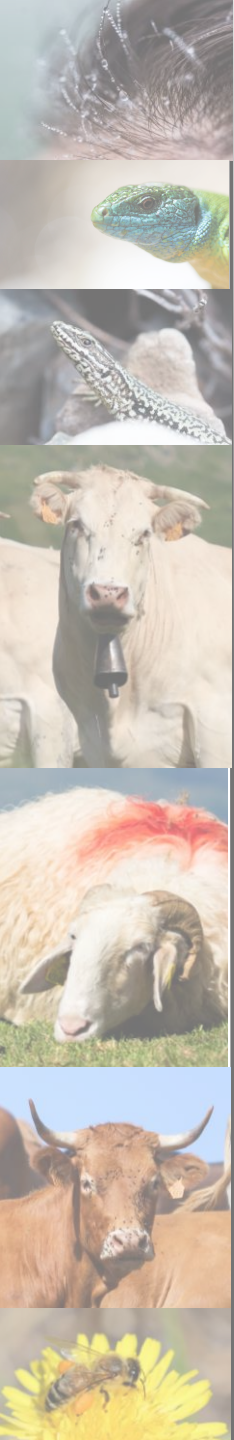


Figure 8-17 A two-stranded β antiparallel pleated sheet drawn to emphasize its pleated appearance. Dashed lines indicate hydrogen bonds. Note that the R groups (purple balls) on each polypeptide chain alternately extend to opposite sides of the sheet and that they are in register on adjacent chains. [Illustration, Irving Geis. Image from the Irving Geis Collection, Howard Hughes Medical Institute. Reprinted with permission.]
See Kinemage Exercise 3-3



III. La structure secondaire des protéines : le repliement local et spontané

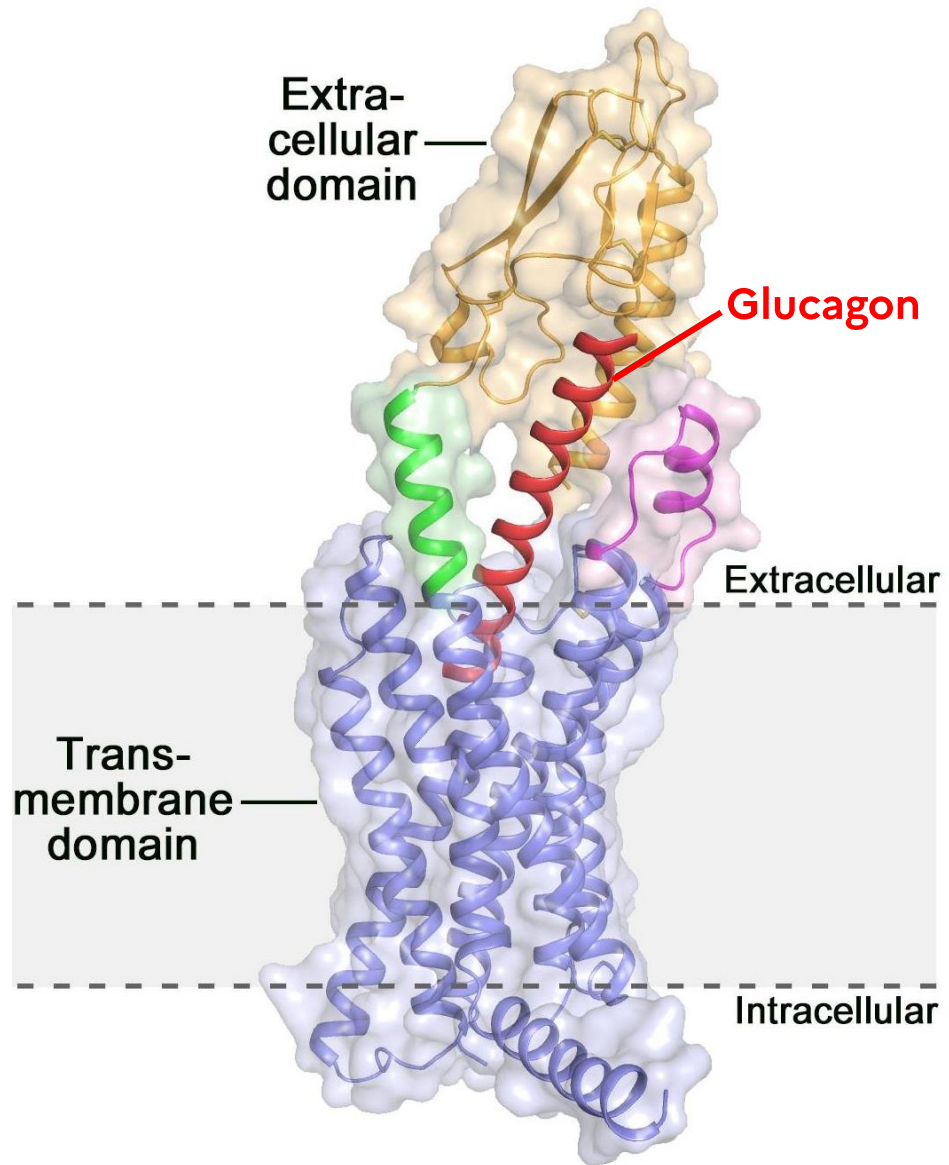
1. Détermination de la structure des protéines

2. Les structures secondaires

3. Des motifs aux domaines : assemblages de structures secondaires

Le glucagon fixé sur son récepteur membranaire

1. Domaine extracellulaire de liaison au ligand
2. Domaine transmembranaire
3. Domaine intracellulaire à l'origine de la transduction du signal



IV. La structure tertiaire des protéines correspond à leur forme en 3D

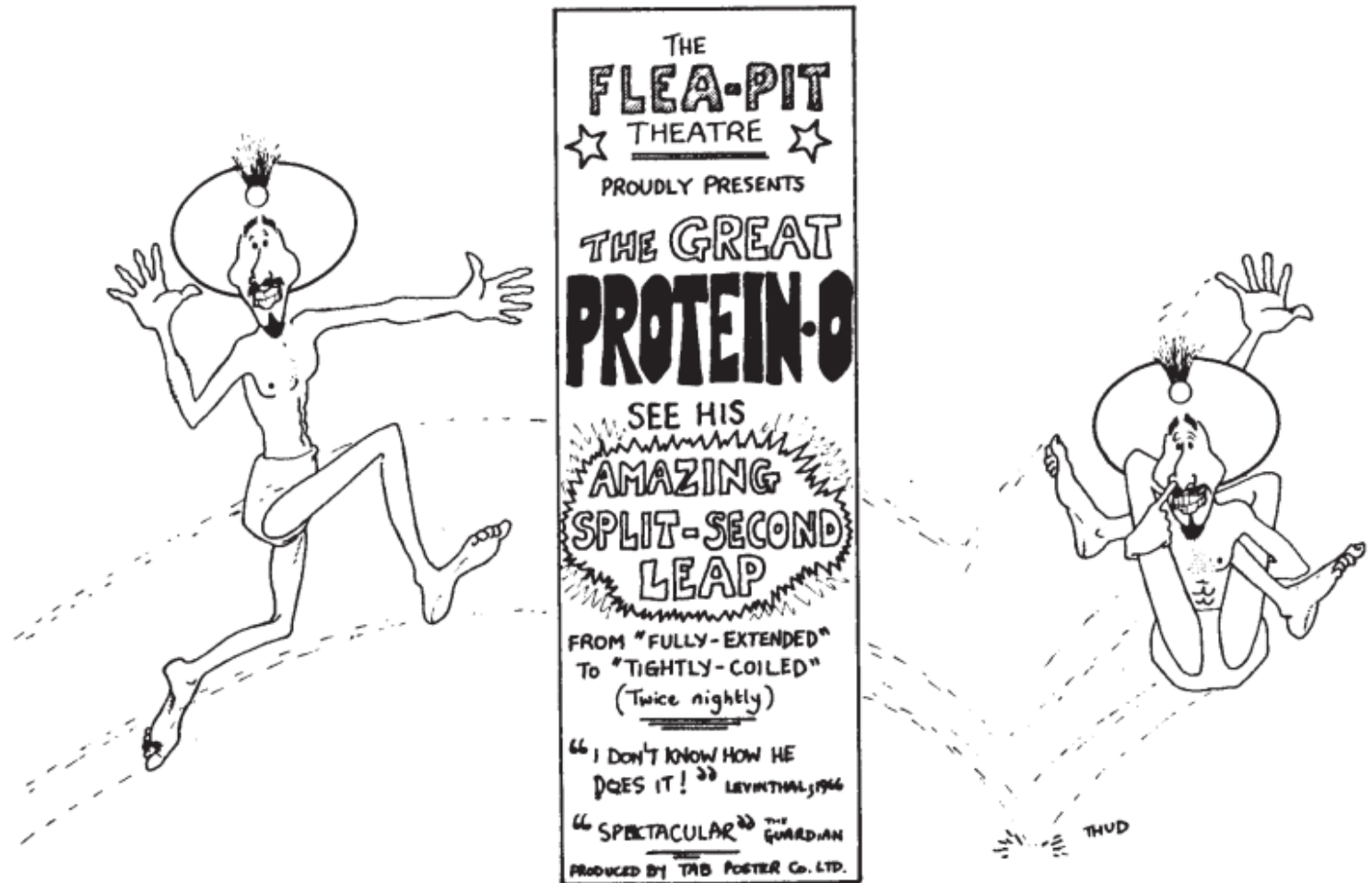
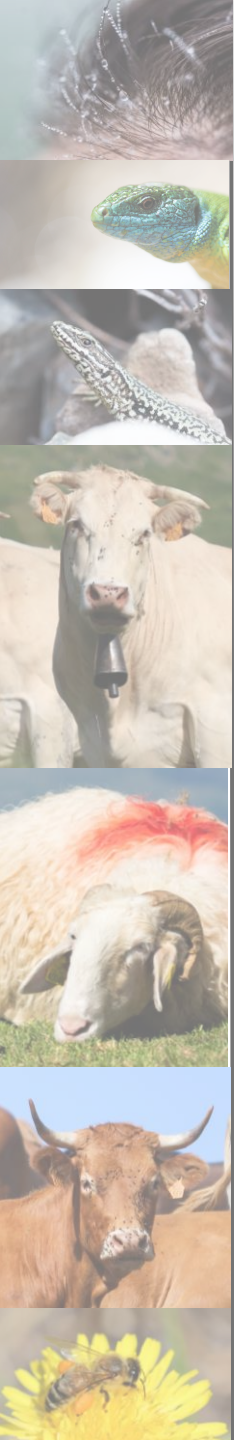


Figure 9-1 [Drawing by T.A. Bramley, in Robson, B., *Trends Biochem. Sci.* 1, 50 (1976). Copyright © Elsevier Biomedical Press, 1976. Used by permission.]

IV. La structure tertiaire des protéines correspond à leur forme en 3D

1. Expérience d'Anfinsen : acquisition de la structure tertiaire et importance dans la fonction de la protéine



[POUR INFO]

Mode d'action de la ribonucléase A

« Coupe » les ARN par hydrolyse au niveau des ponts phosphodiester entre les nucléotides



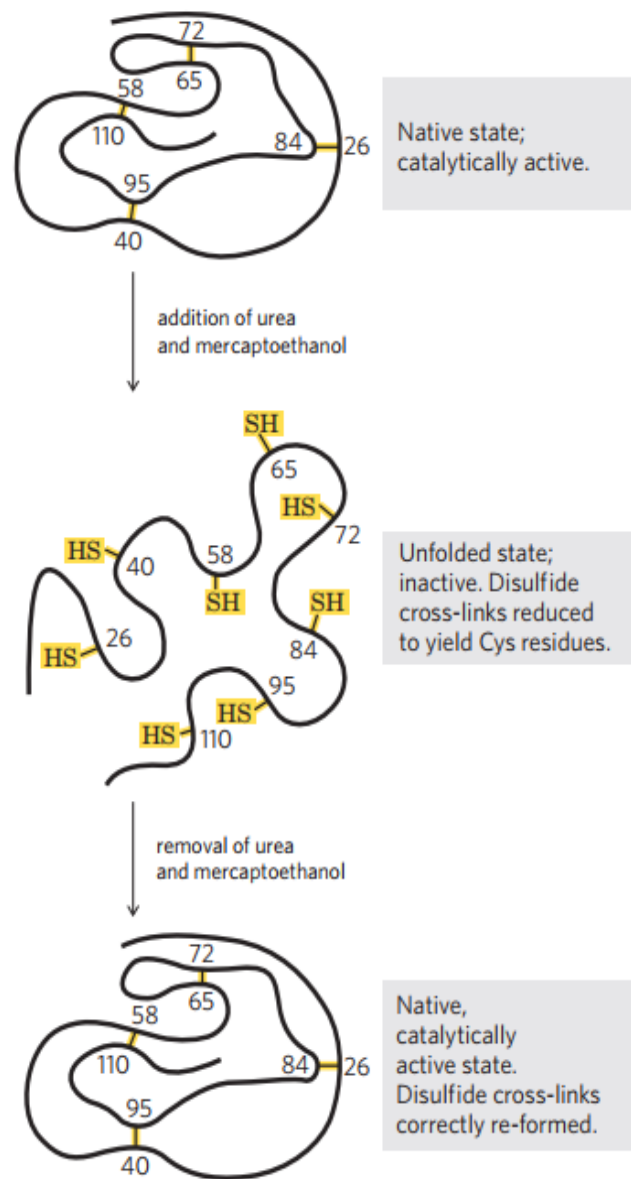
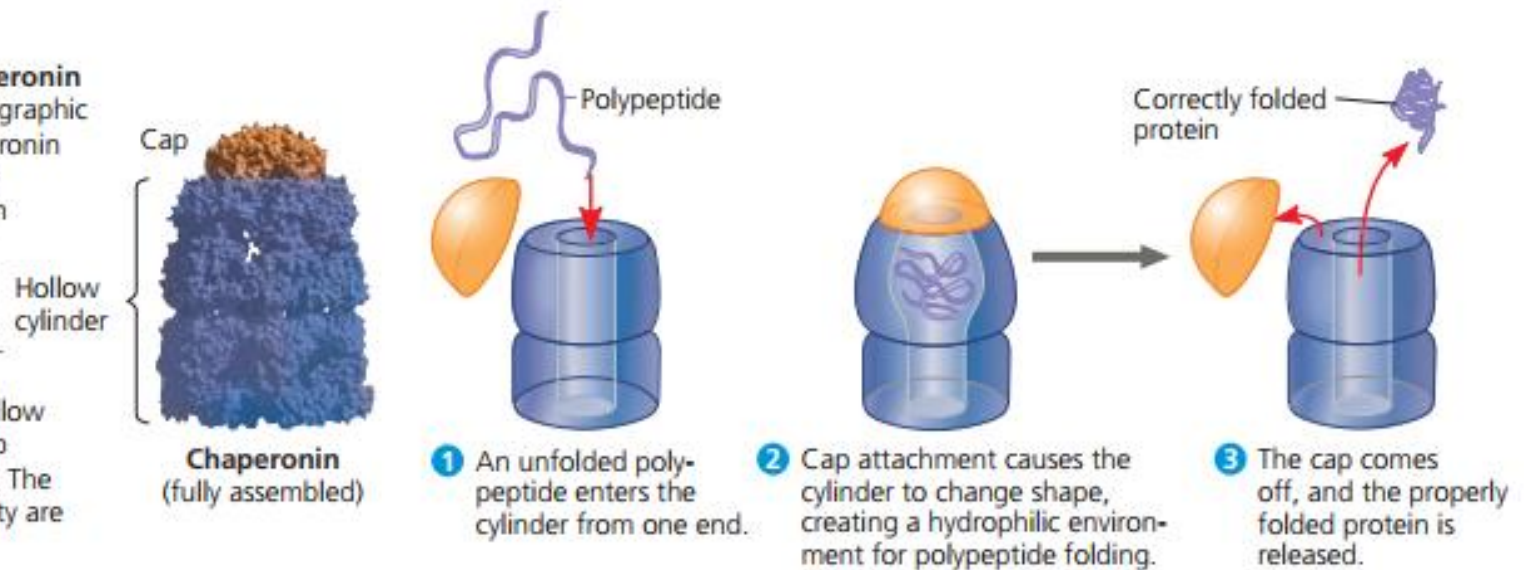


FIGURE 4-27 Renaturation of unfolded, denatured ribonuclease.

Urea denatures the ribonuclease, and mercaptoethanol ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$) reduces and thus cleaves the disulfide bonds to yield eight Cys residues. Renaturation involves reestablishing the correct disulfide cross-links.

Mode d'action des chaperonines = Protéines HSP (Heat Shock Protein)

► **Figure 5.21 A chaperonin in action.** The computer graphic (left) shows a large chaperonin protein complex from the bacterium *E. coli*. It has an interior space that provides a shelter for the proper folding of newly made polypeptides. The complex consists of two proteins: One is a hollow cylinder; the other is a cap that can fit on either end. The steps of chaperonin activity are shown at the right.



Le repliement correct nécessite une utilisation importante d'énergie

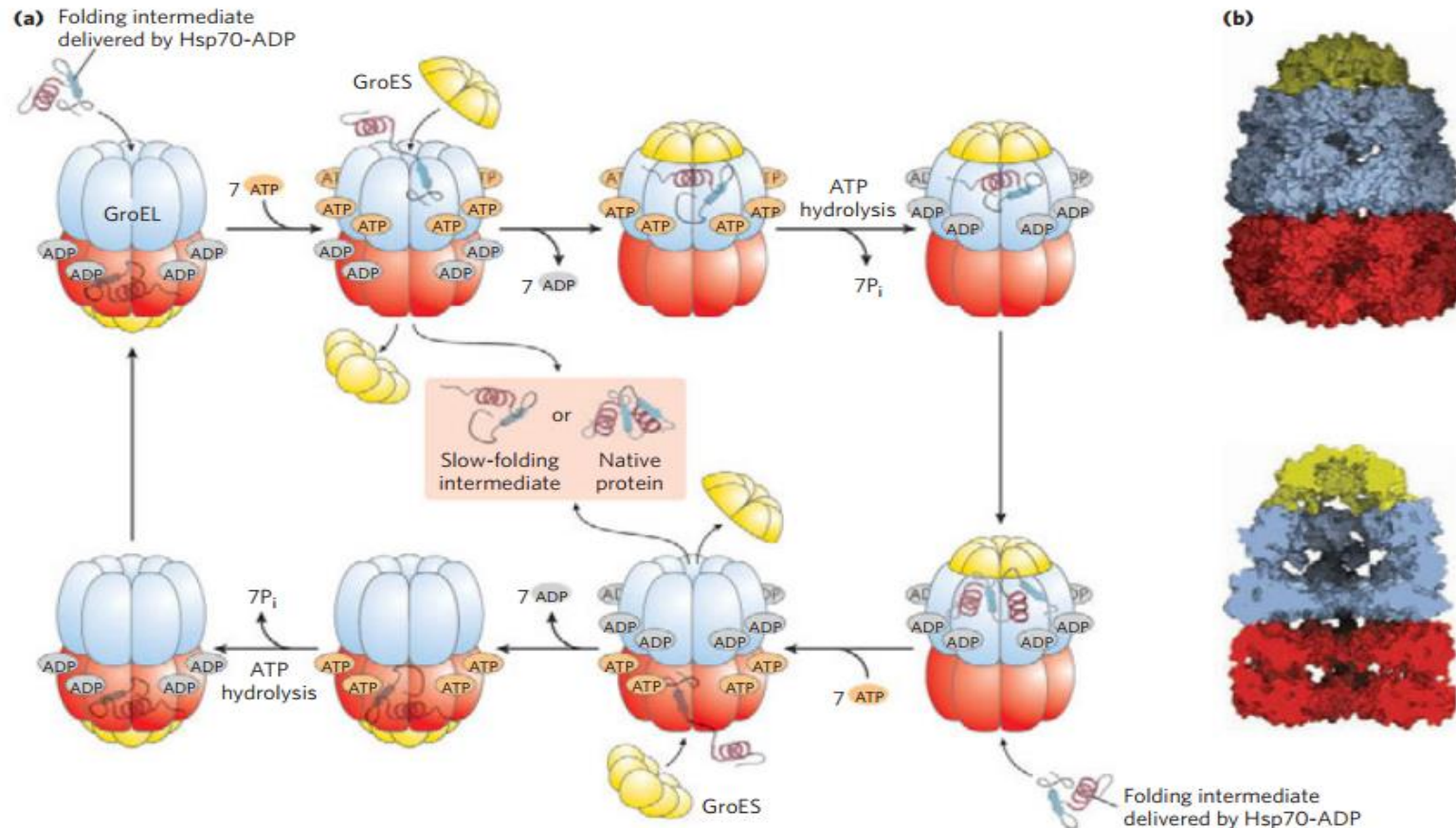


FIGURE 4-31 Chaperonins in protein folding. (a) A proposed pathway for the action of the *E. coli* chaperonins GroEL (a member of the Hsp60 protein family) and GroES. Each GroEL complex consists of two large chambers formed by two heptameric rings (each subunit M_r 57,000). GroES, also a heptamer (subunit M_r 10,000), blocks one of the GroEL chambers after an unfolded protein is bound inside. The chamber with the unfolded protein is referred to as cis; the opposite one is trans. Folding occurs

within the cis chamber, during the time it takes to hydrolyze the 7 ATP bound to the subunits in the heptameric ring. The GroES and the ADP molecules then dissociate, and the protein is released. The two chambers of the GroEL/Hsp60 systems alternate in the binding and facilitated folding of client proteins. **(b)** Surface and cutaway images of the GroEL/GroES complex (PDB ID 1AON). The cutaway (below) illustrates the large interior space within which other proteins are bound.

[POUR INFO] Structure d'une protéine chaperonne (ici chez les bactéries)

296 Chapter 9. Protein Folding, Dynamics, and Structural Evolution

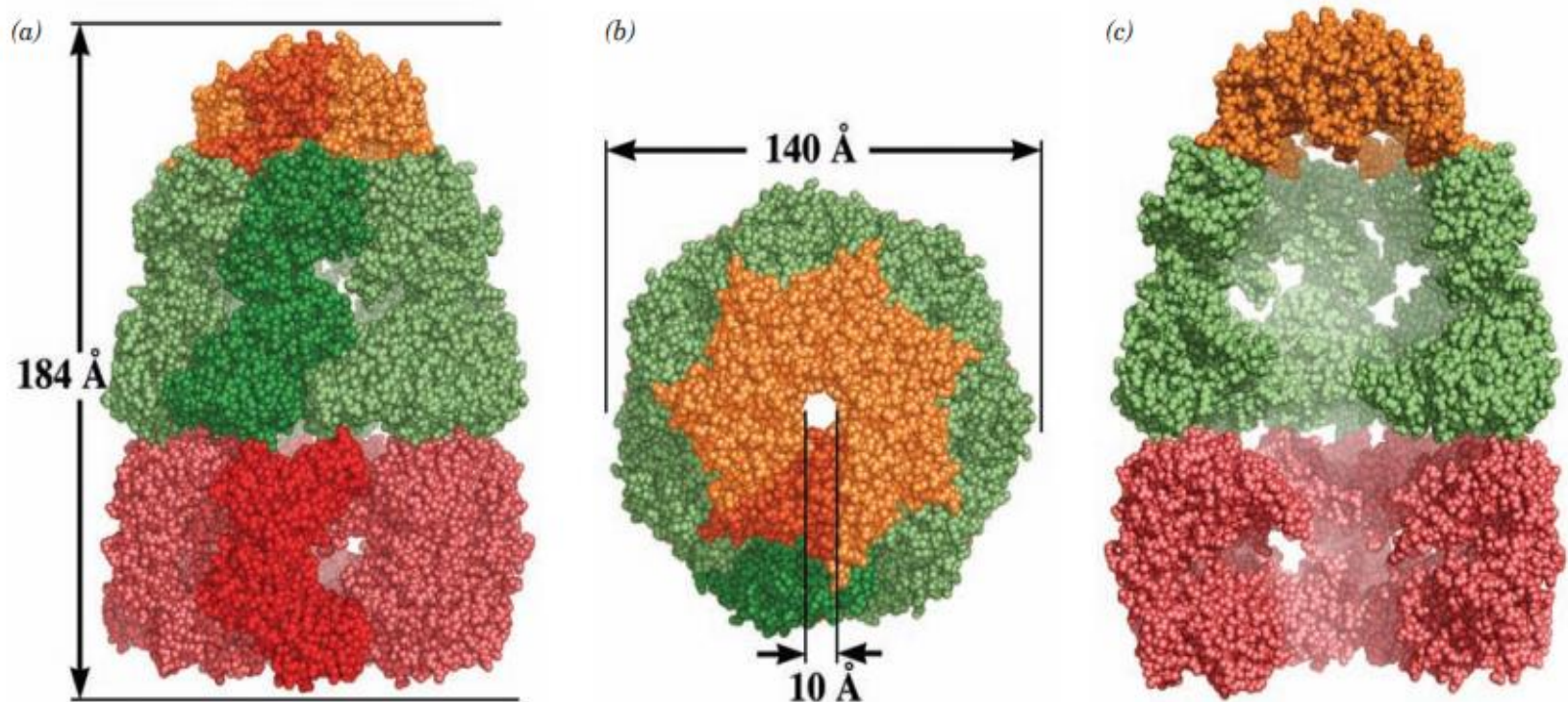


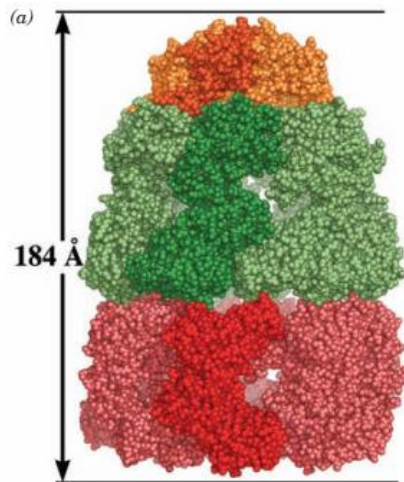
Figure 9-21 X-ray structure of the GroEL-(ADP)₇-GroES complex. (a) A space-filling drawing as viewed perpendicularly to the complex's 7-fold axis with the GroES ring orange, the cis ring of GroEL green, and the trans ring of GroEL red with one subunit in each ring shaded more brightly. The dimensions of the complex are indicated. Note the different conformations of the two GroEL rings. The ADPs, whose binding sites are in the base of each cis ring GroEL subunit, are not seen because they are

surrounded by protein. (b) As in Part a but viewed along the 7-fold axis. (c) As in Part a but with the two GroEL subunits closest to the viewer in both the cis and the trans rings removed to expose the interior of the complex. The level of fog increases with the distance from the viewer. Note the much larger size of the cavity formed by the cis ring and GroES in comparison to that of the trans ring. [Based on an X-ray structure by Paul Sigler, Yale University. PDBid 1AON.]

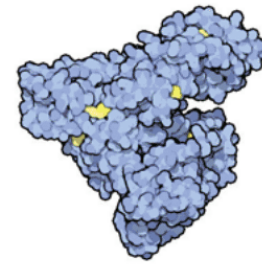
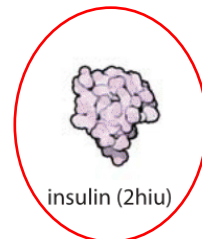
Les protéines chaperonnes sont des gros complexes protéiques

Comparer à l'insuline ou à l'hémoglobine

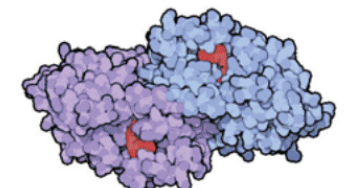
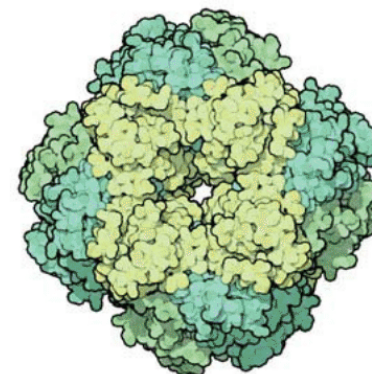
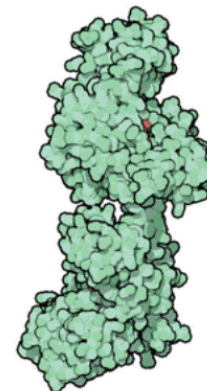
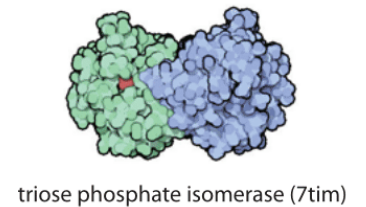
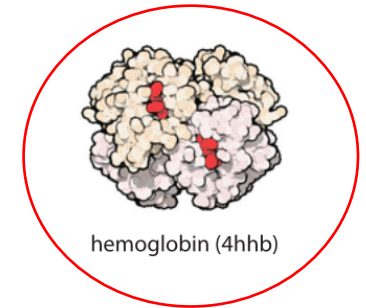
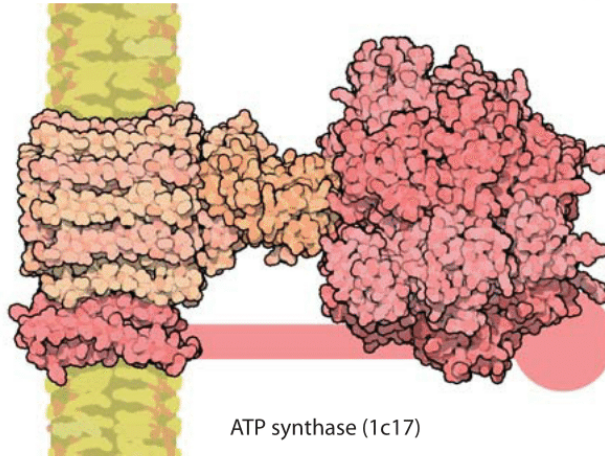
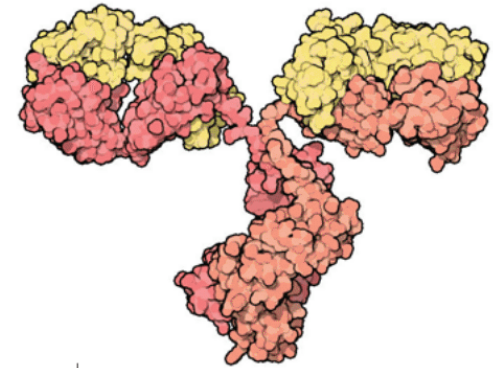
<http://book.bionumbers.org/how-big-is-the-average-protein/>



Chaperonne à l'échelle



10 nm



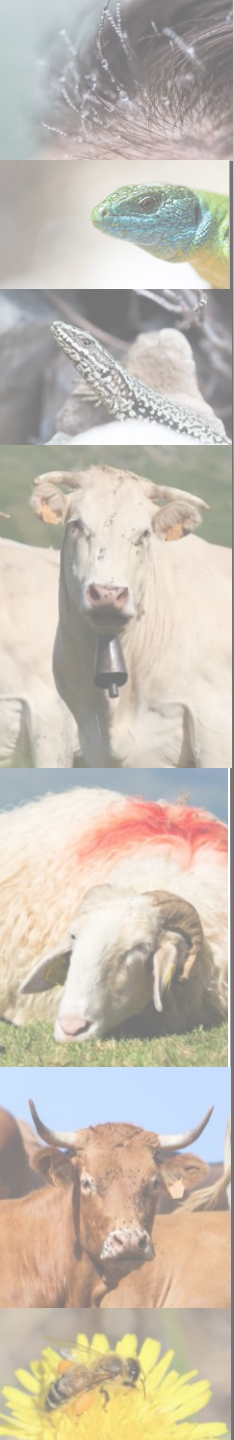
T. F.

IV. La structure tertiaire des protéines correspond à leur forme en 3D

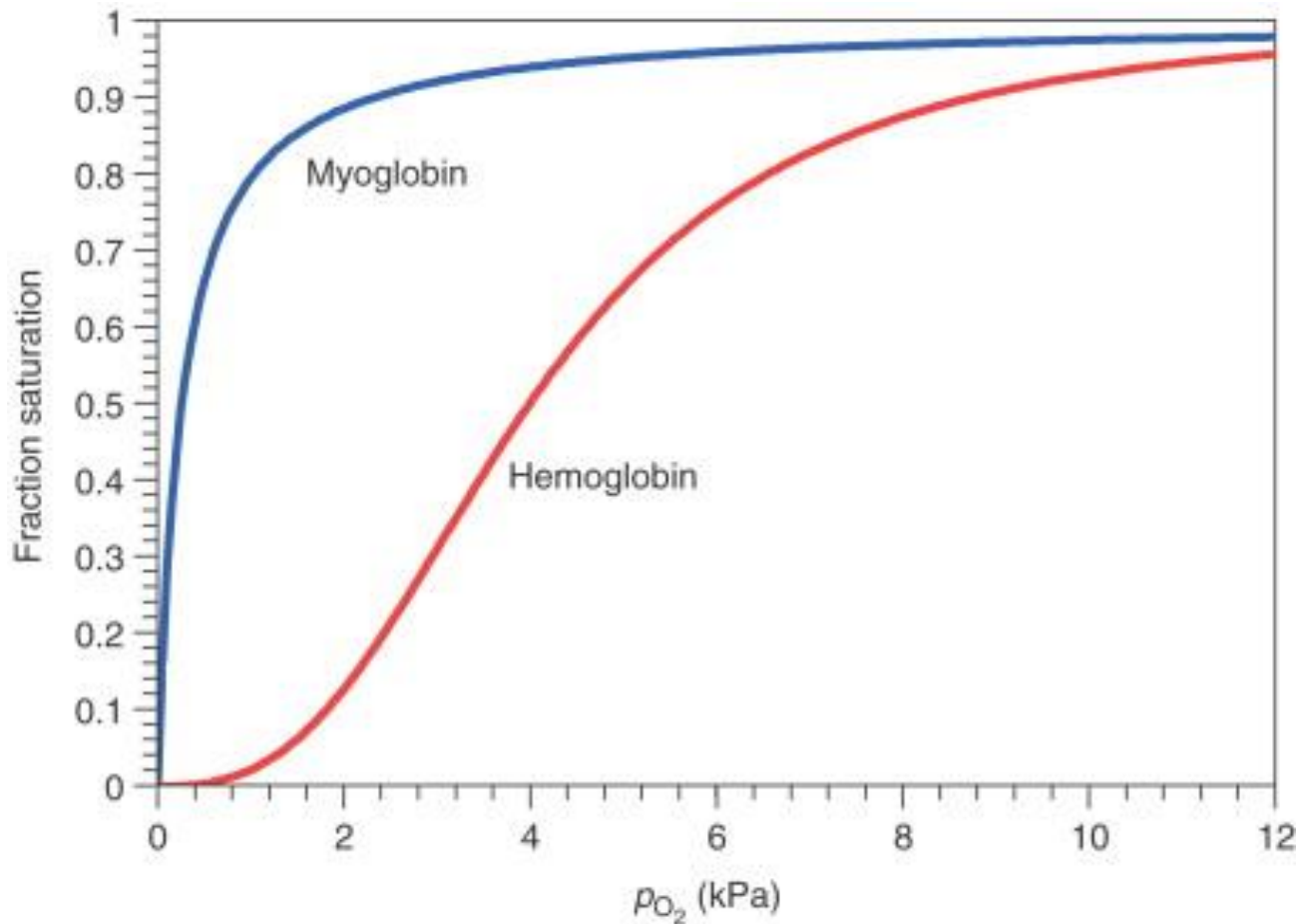
1. Expérience d'Anfinsen : acquisition de la structure tertiaire et importance dans la fonction de la protéine

2. Exemple de protéine à structure tertiaire : la myoglobine, protéine musculaire de stockage du O₂

a. Une courbe de dissociation caractéristique d'une protéine de stockage à forte affinité pour son ligand



Courbe de dissociation/fixation d'O₂ d'allure « hyperbolique »



Conclusion :

Mb = bon stockeur :

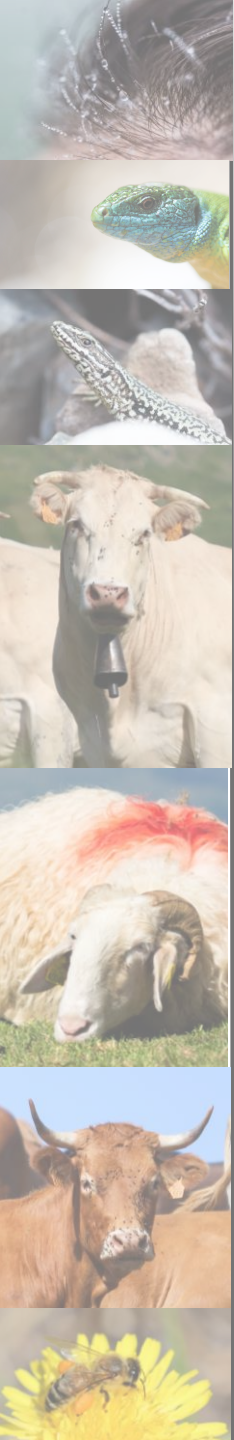
- 1. libère ses réserves en situation de demande importante uniquement (faible p_{O_2})**
- 2. Se sature à faible p_{O_2}**

IV. La structure tertiaire des protéines correspond à leur forme en 3D

1. Expérience d'Anfinsen : acquisition de la structure tertiaire et importance dans la fonction de la protéine

2. Exemple de protéine à structure tertiaire : la myoglobine, protéine musculaire de stockage du O₂

b. Une protéine musculaire constituée de diverses structures secondaires et d'un hème ferreux

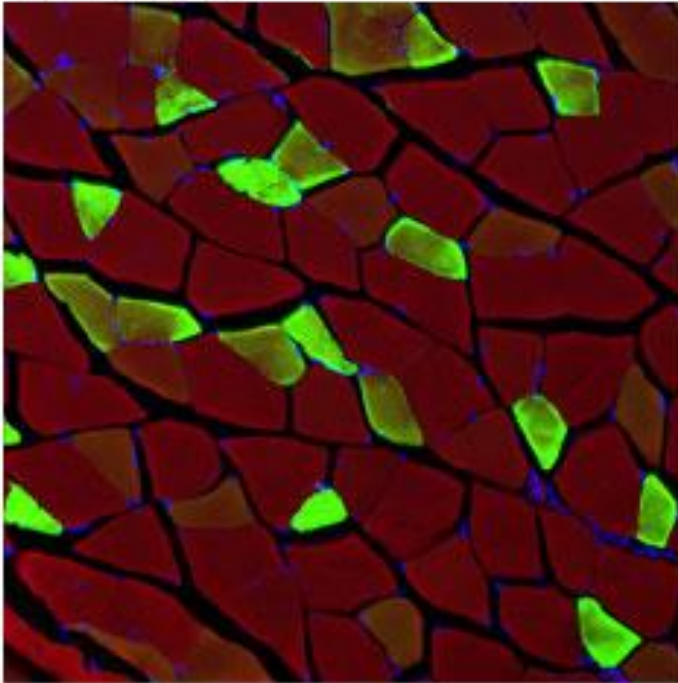


Immunofluorescence verte contre la myoglobine

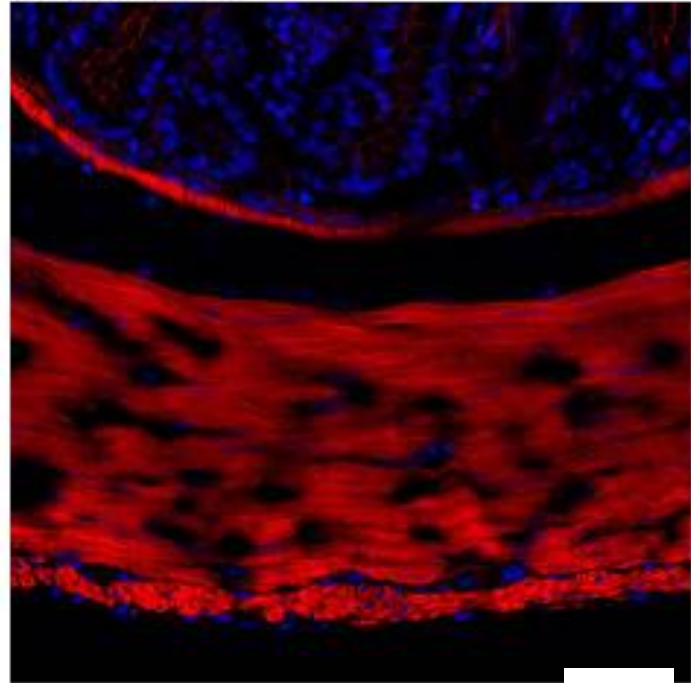
Cellule musculaire striée squelettique à gauche

Cellule musculaire lisse à droite

skeletal muscle

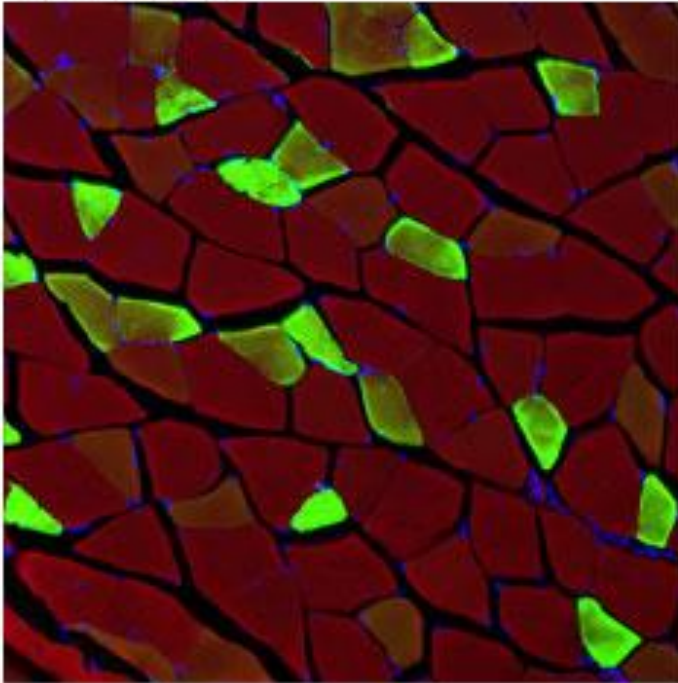


smooth muscle

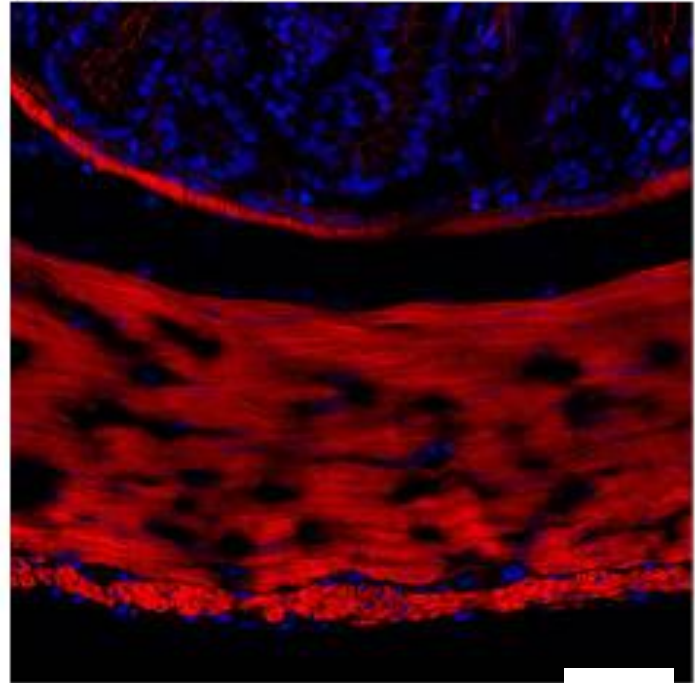


Conclusion : la myoglobine est présente dans le cytosol des cellules musculaires striées squelettiques

skeletal muscle

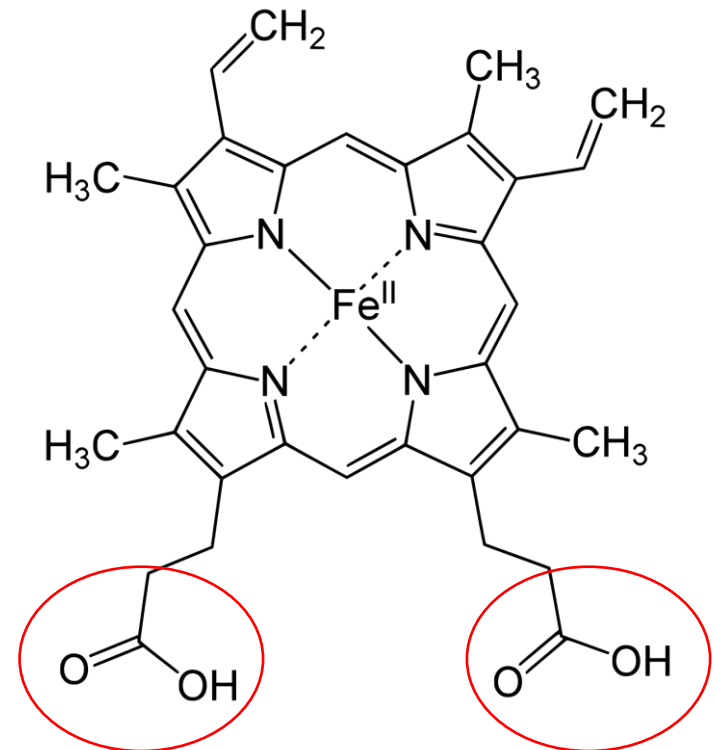
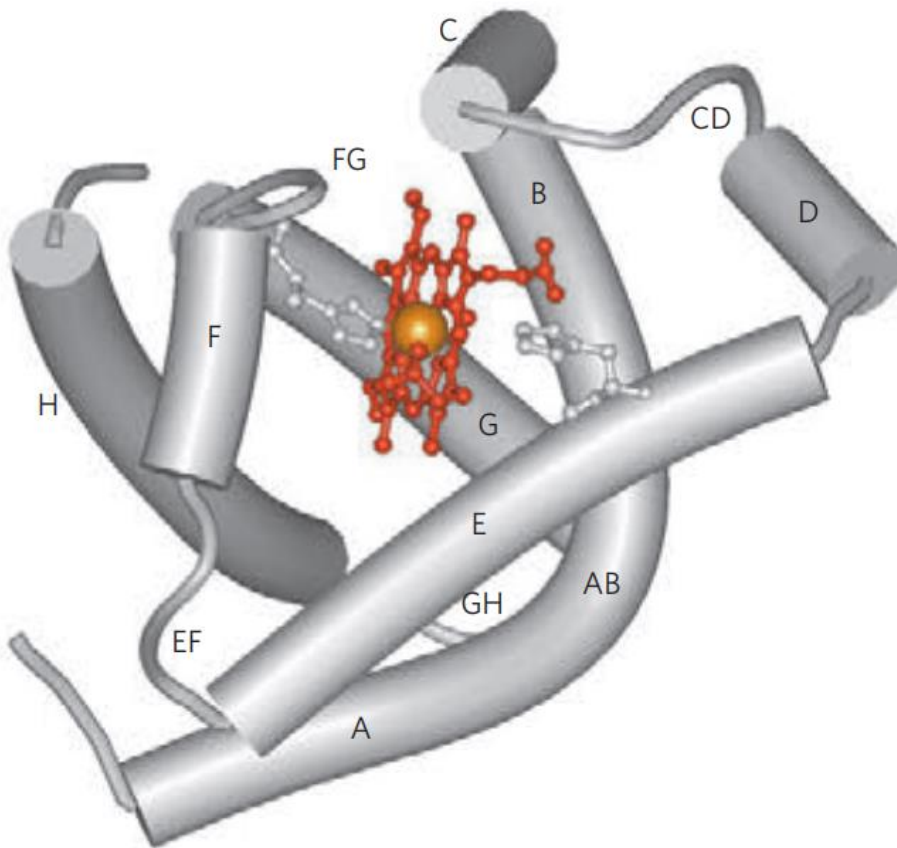


smooth muscle



Structure de la myoglobine

8 hélices alpha et diverses boucles/tours
Un hème hydrophobe localisé entre les hélices E et F

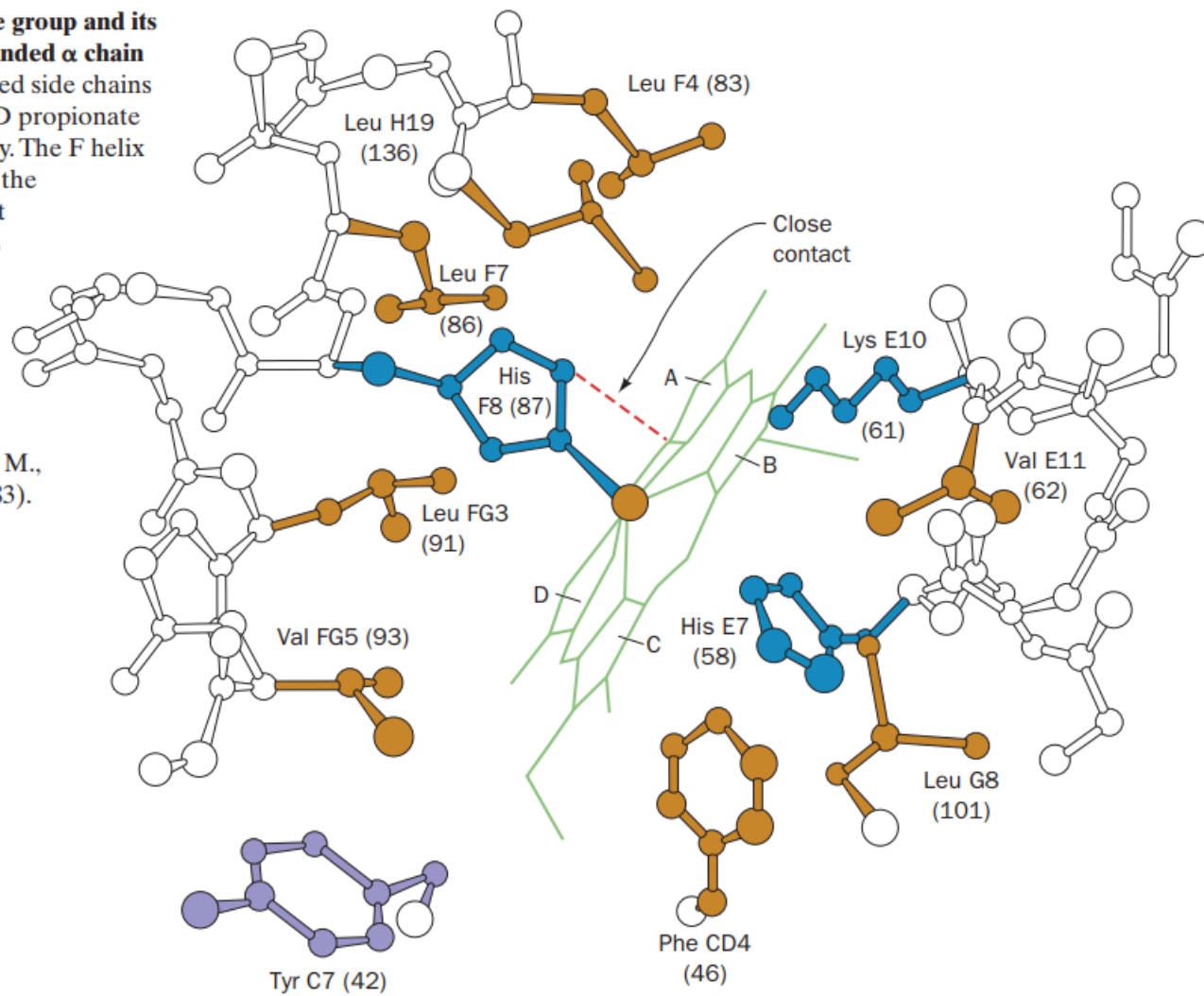


Détail de l'hème
Notez les 2 groupements polaires

L'hème dans sa poche hydrophobe

Figure 10-15 The heme group and its environment in the unliganded α chain of human Hb. Only selected side chains are shown and the heme D propionate group is omitted for clarity. The F helix runs along the left side of the drawing. The close contact between the proximal His and the heme group that inhibits oxygenation of t-state hemes is indicated by a dashed red line.

[After Gelin, B.R., Lee, A.W.N., and Karplus, M., *J. Mol. Biol.* **171**, 542 (1983). PDBid 2HHB.]  See Kinemage Exercise 6-4



UN NEM DANS SA POCHE HYDROPHOBE

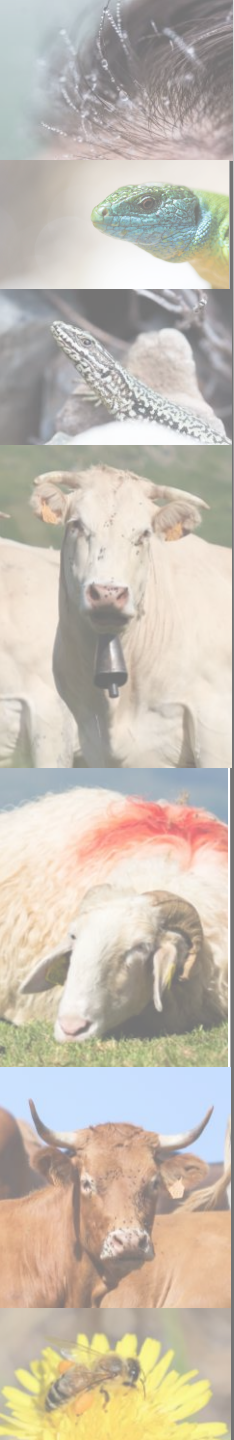


IV. La structure tertiaire des protéines correspond à leur forme en 3D

1. Expérience d'Anfinsen : acquisition de la structure tertiaire et importance dans la fonction de la protéine

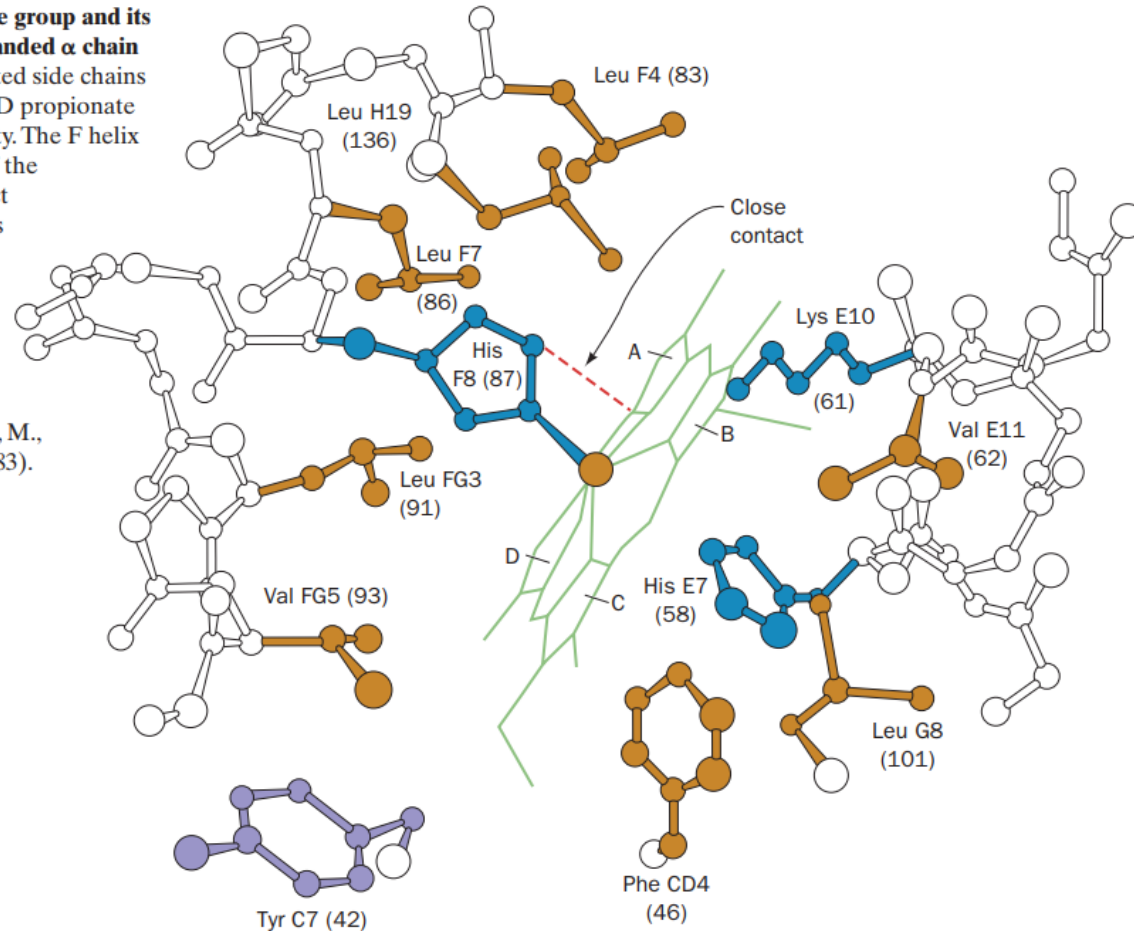
2. Exemple de protéine à structure tertiaire : la myoglobine, protéine musculaire de stockage du O₂

c. Une structure tertiaire permettant la fixation du dioxygène avec une bonne spécificité

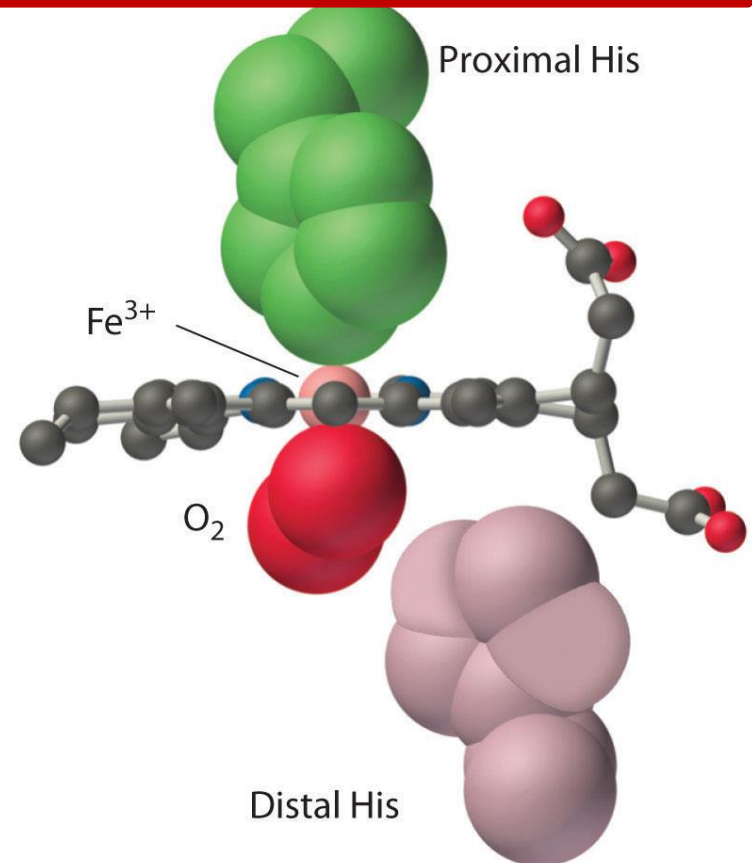
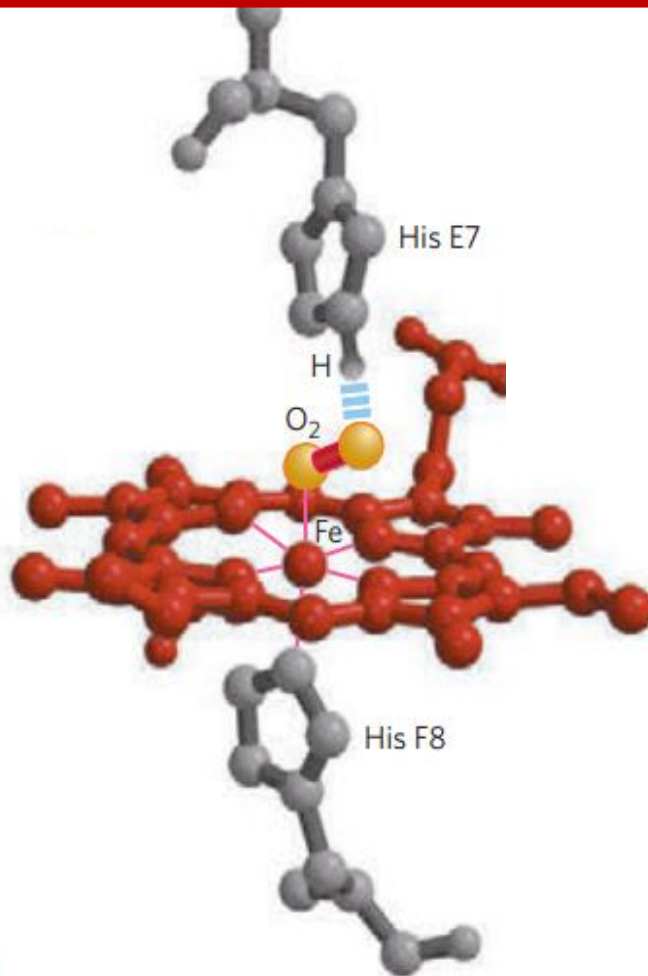


Fixation spécifique de O₂ au niveau du hème permise par la conformation de la protéine

Figure 10-15 The heme group and its environment in the unliganded α chain of human Hb. Only selected side chains are shown and the heme D propionate group is omitted for clarity. The F helix runs along the left side of the drawing. The close contact between the proximal His and the heme group that inhibits oxygenation of t-state hemes is indicated by a dashed red line. [After Gelin, B.R., Lee, A.W.N., and Karplus, M., *J. Mol. Biol.* **171**, 542 (1983). PDBid 2HHB.] See Kinemage Exercise 6-4



Fixation « spécifique » de O_2 au niveau du hème permise par l'environnement de l'hème → limite la fixation d'autres molécules



(a) Oxymyoglobin

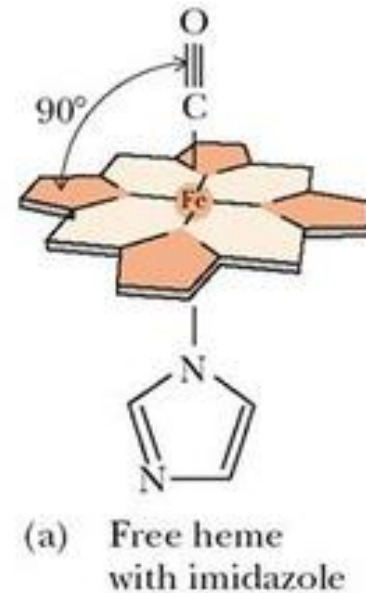
**Mais.... Myoglobine pas
totalelement spécifique de O₂**
!

**Affinité d'hèmes en solution
20 000 fois plus importante
pour le monoxyde de
carbone CO que pour O₂**

**Ainsi, CO devrait se fixer sur
l'hème à la place de O₂**

Compétition entre CO et O₂

Hème libre lié à CO

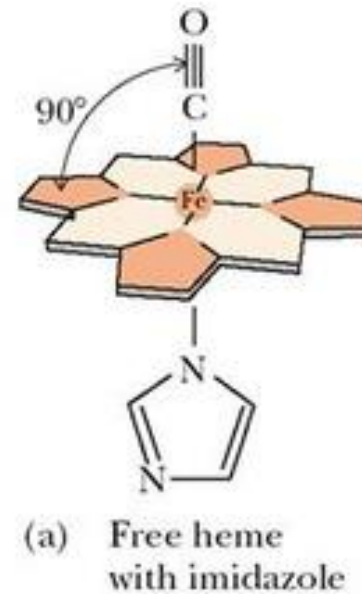


Mais ce rapport tombe à 25 quand l'hème est dans la myoglobine

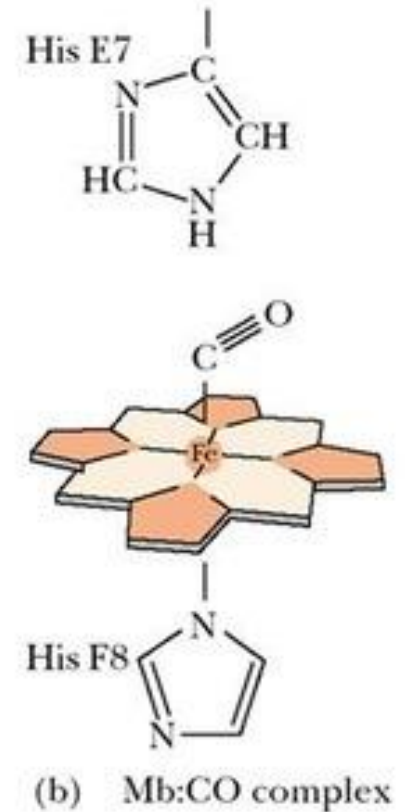
La myoglobine a donc toujours plus d'affinité pour CO que pour O₂

Toutefois, il y a 100 000 fois plus de O₂ dans l'air que de CO, donc la structure 3D de la myoglobine favorise largement la fixation de O₂

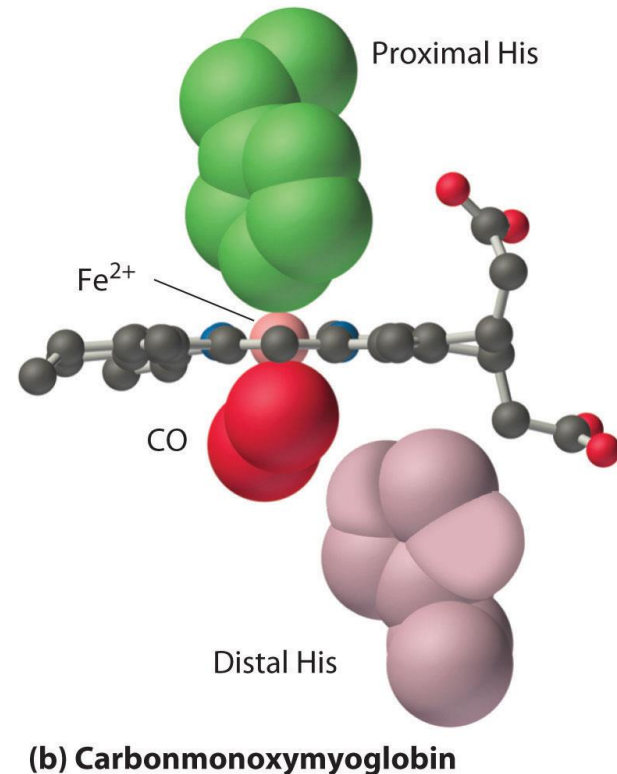
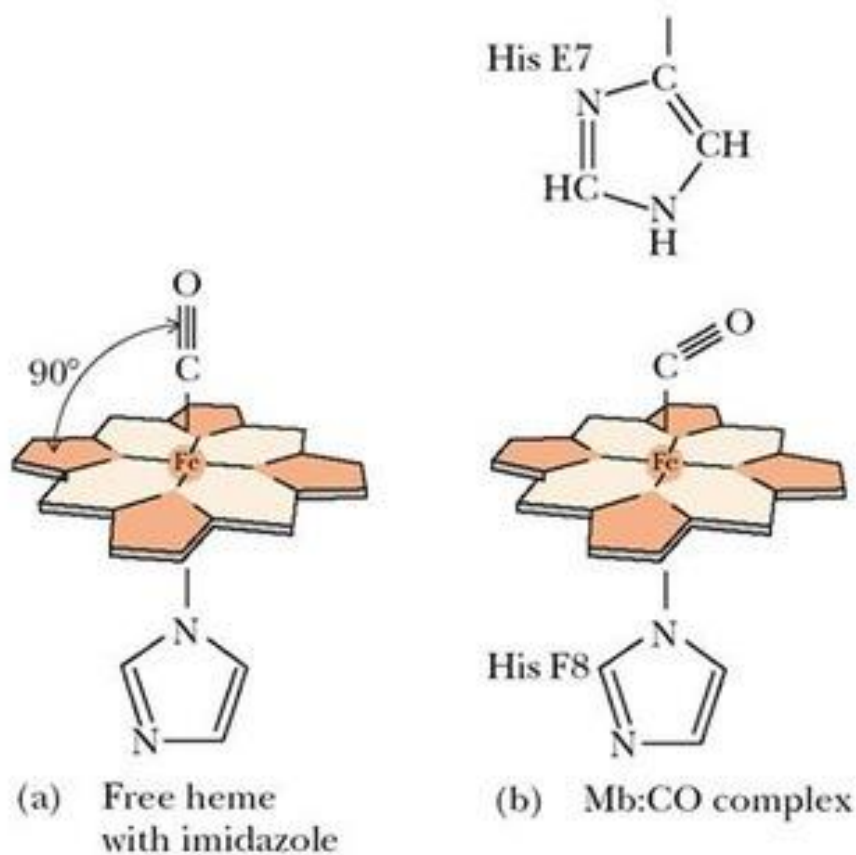
Hème libre lié à CO



Hème dans la myoglobine
lié à CO → CO se fixe
moins bien



La structure tertiaire (en particulier l'histidine distale E7) diminue l'affinité pour CO d'un facteur 10 000 → O₂ peut se fixer

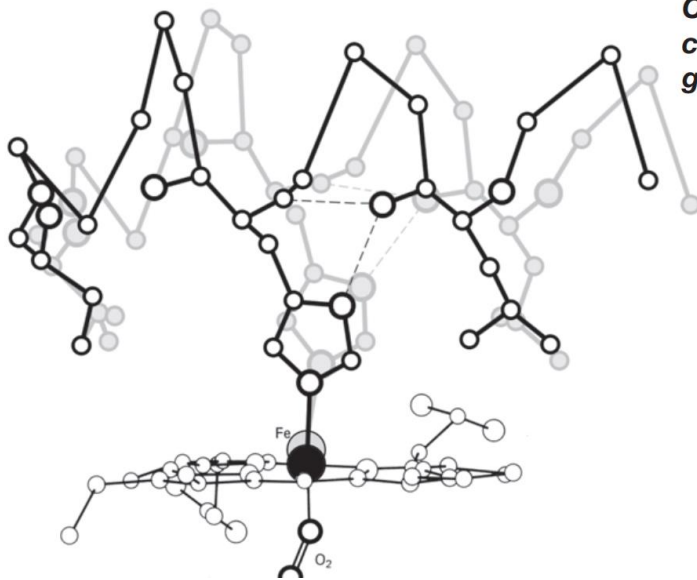


Ainsi, nous pourrions PRESQUE dire que ce n'est pas l'hème qui confère sa fonctionnalité à la myoglobine mais bien le contraire : ce sont les globines qui donnent à l'hème des propriétés qui améliorent son aptitude à fixer l'oxygène

....

Et rendent donc la vie animale possible en milieu aérien, sans intoxication due à la compétition entre CO et O₂

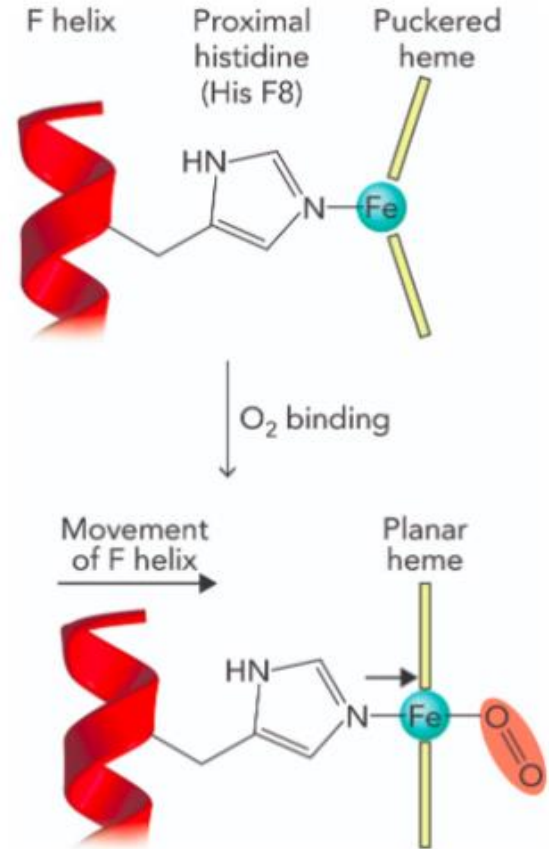
Fixation de O₂ à l'origine d'un changement de conformation → mouvement de l'hélice F



Changement de conformation d'une globine.

Est représenté ici le tronçon de globine comportant l'hisF8 liée à l'atome de fer de l'hème.

En noir, l'oxyhémoglobine, en grisé la désoxyhémoglobine. La représentation est faite selon un repère lié à l'hème qui est donc considéré comme fixe. On constate la déformation de la chaîne peptidique lors de la transition, et le mouvement du Fe par rapport au plan de l'hème.



Conclusion :

Mb = bon stockeur :

- 1. libère ses réserves en situation de demande importante uniquement (faible p_{O_2})**
- 2. Se sature à faible p_{O_2}**

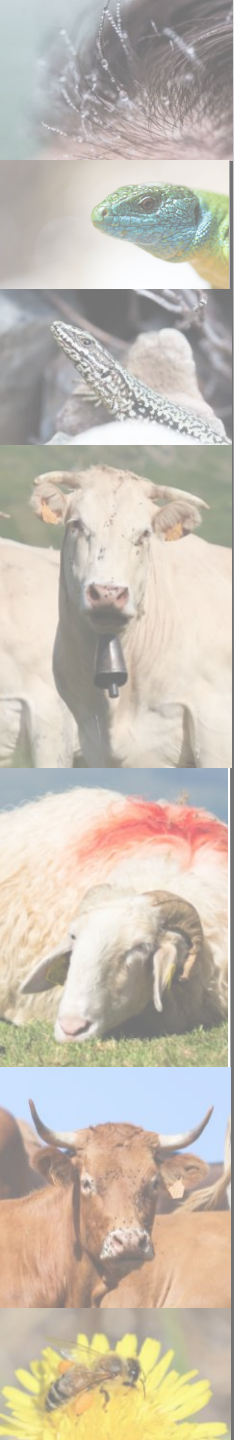
IV. La structure tertiaire des protéines correspond à leur forme en 3D

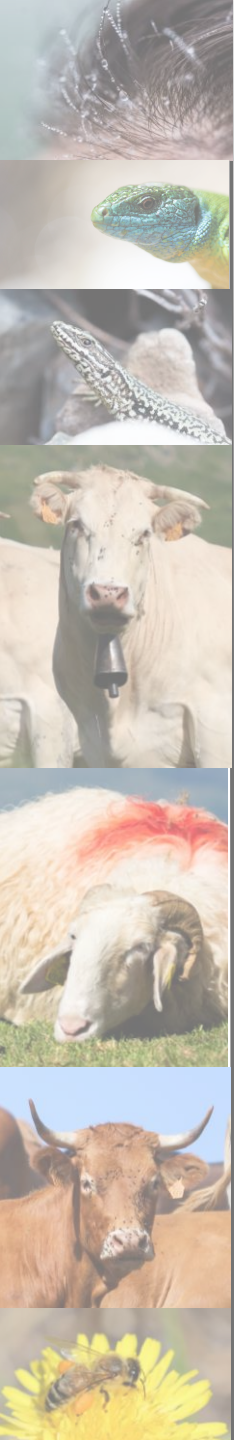
1. Expérience d'Anfinsen : acquisition de la structure tertiaire et importance dans la fonction de la protéine

2. Exemple de protéine à structure tertiaire : la myoglobine, protéine musculaire de stockage du O₂

3. Changements conformationnels de la structure tertiaire

a. Influence des conditions physico-chimiques du milieu





IV. La structure tertiaire des protéines correspond à leur forme en 3D

1. Expérience d'Anfinsen : acquisition de la structure tertiaire et importance dans la fonction de la protéine

2. Exemple de protéine à structure tertiaire : la myoglobine, protéine musculaire de stockage du O₂

3. Changements conformationnels de la structure tertiaire

a. Influence des conditions physico-chimiques du milieu

b. Influence de facteurs biologiques

i. Fixations non-covalentes par des liaisons faibles

Modèle de l'ajustement induit (ici, exemple de l'hexokinase)

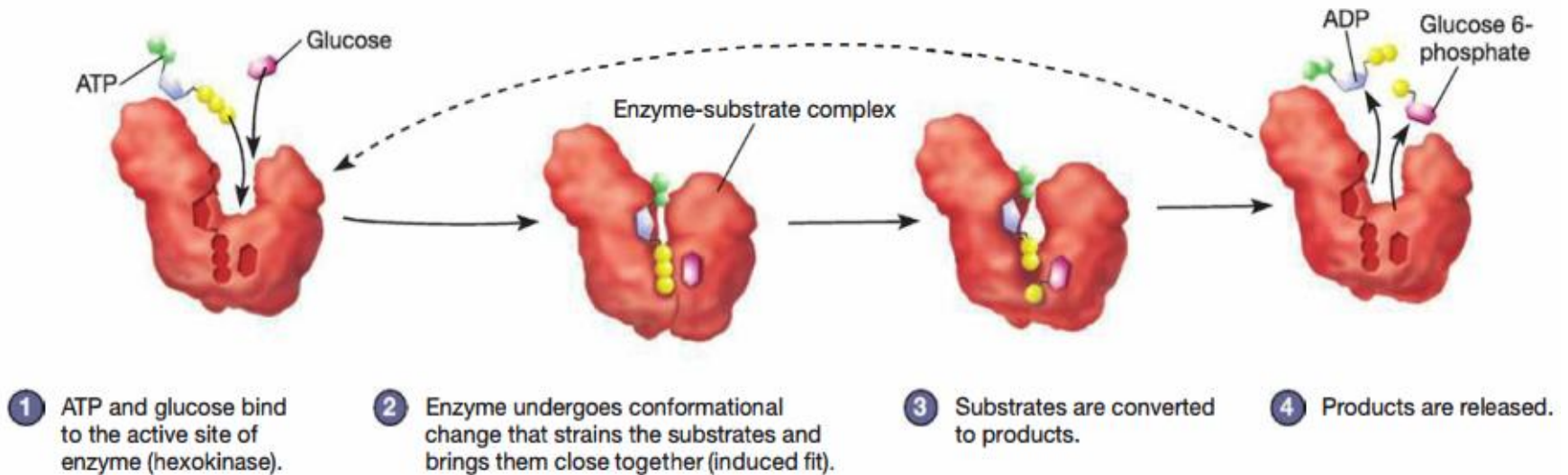
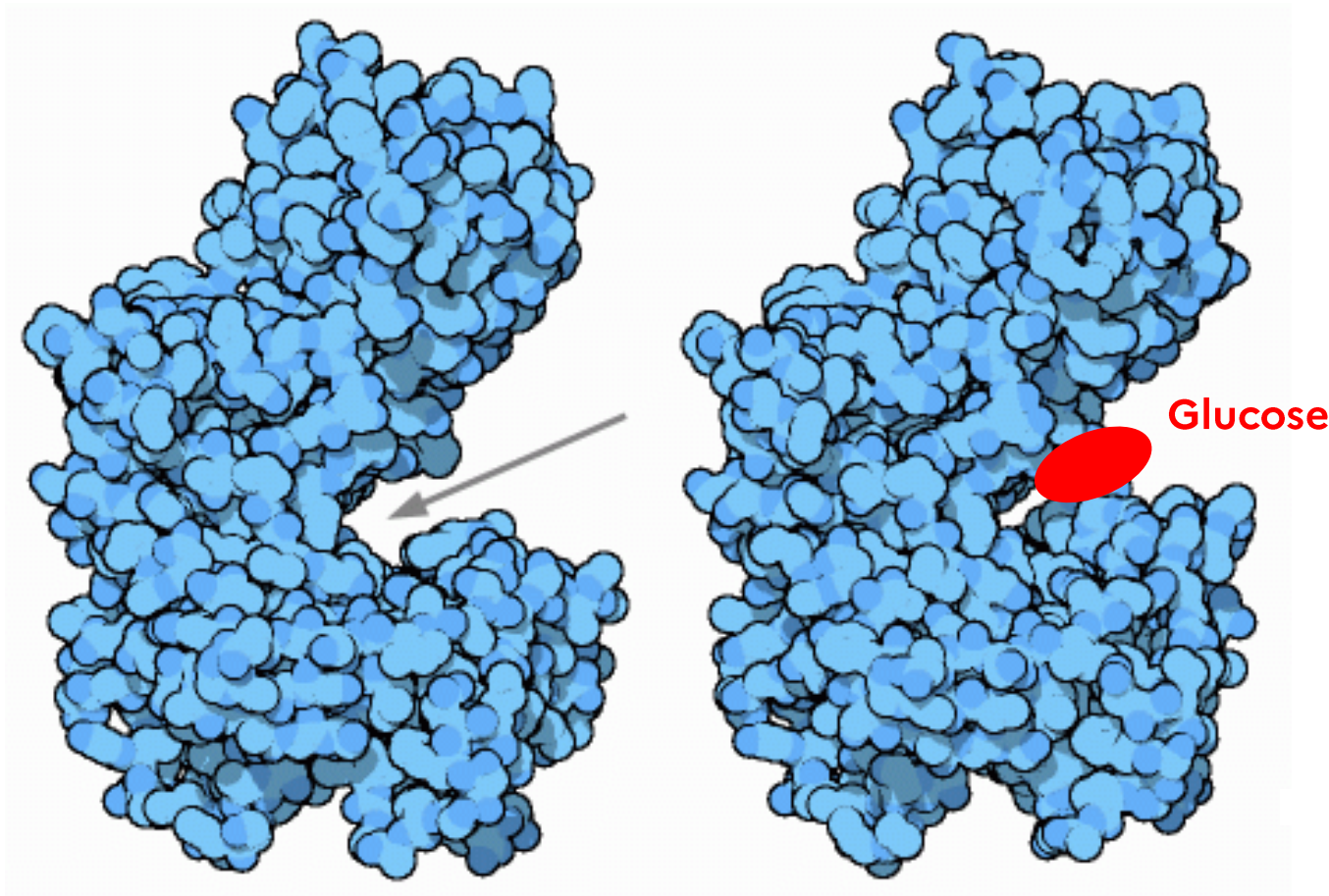
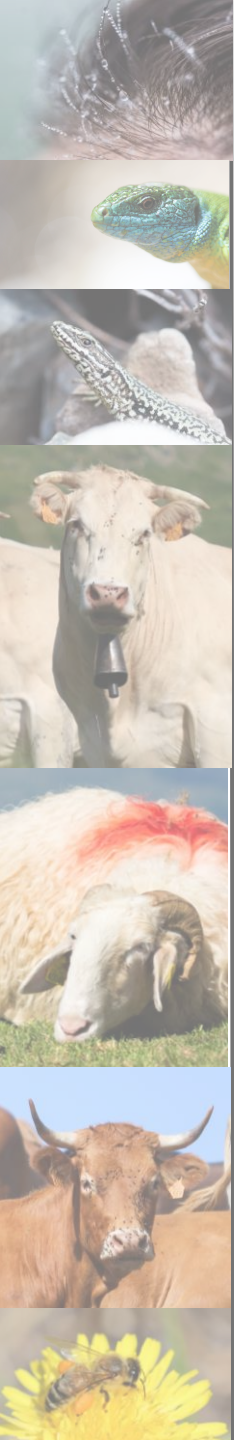


Figure 10.16 The Induced Fit Model of Enzyme Function. Shown is the reaction between glucose and ATP catalyzed by the enzyme hexokinase.

Hexokinase sans substrat (à gauche) et avec (à droite)
Notez le léger changement de forme suite à la fixation du substrat =
ajustement induit
La flèche désigne le site actif = site de fixation du substrat (glucose)





IV. La structure tertiaire des protéines correspond à leur forme en 3D

1. Expérience d'Anfinsen : acquisition de la structure tertiaire et importance dans la fonction de la protéine

2. Exemple de protéine à structure tertiaire : la myoglobine, protéine musculaire de stockage du O_2

3. Changements conformationnels de la structure tertiaire

a. Influence des conditions physico-chimiques du milieu

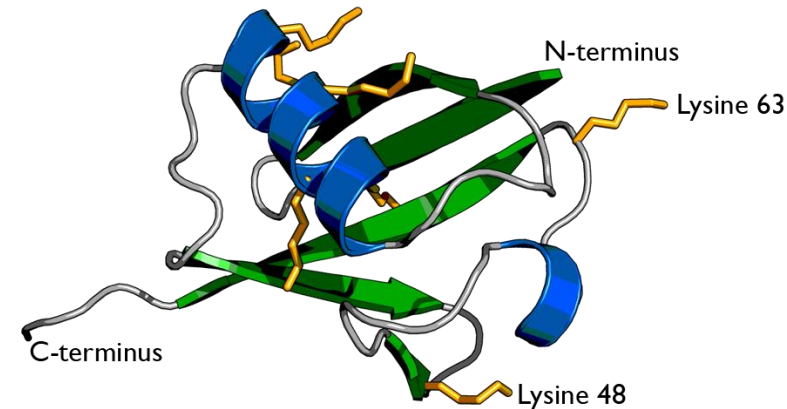
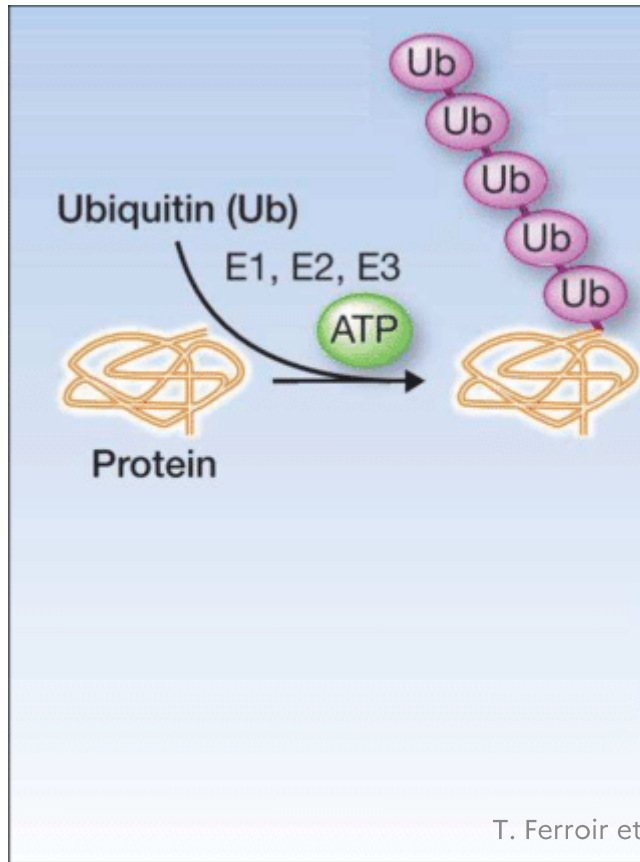
b. Influence de facteurs biologiques

i. Fixations non-covalentes par des liaisons faibles

ii. Modifications covalentes

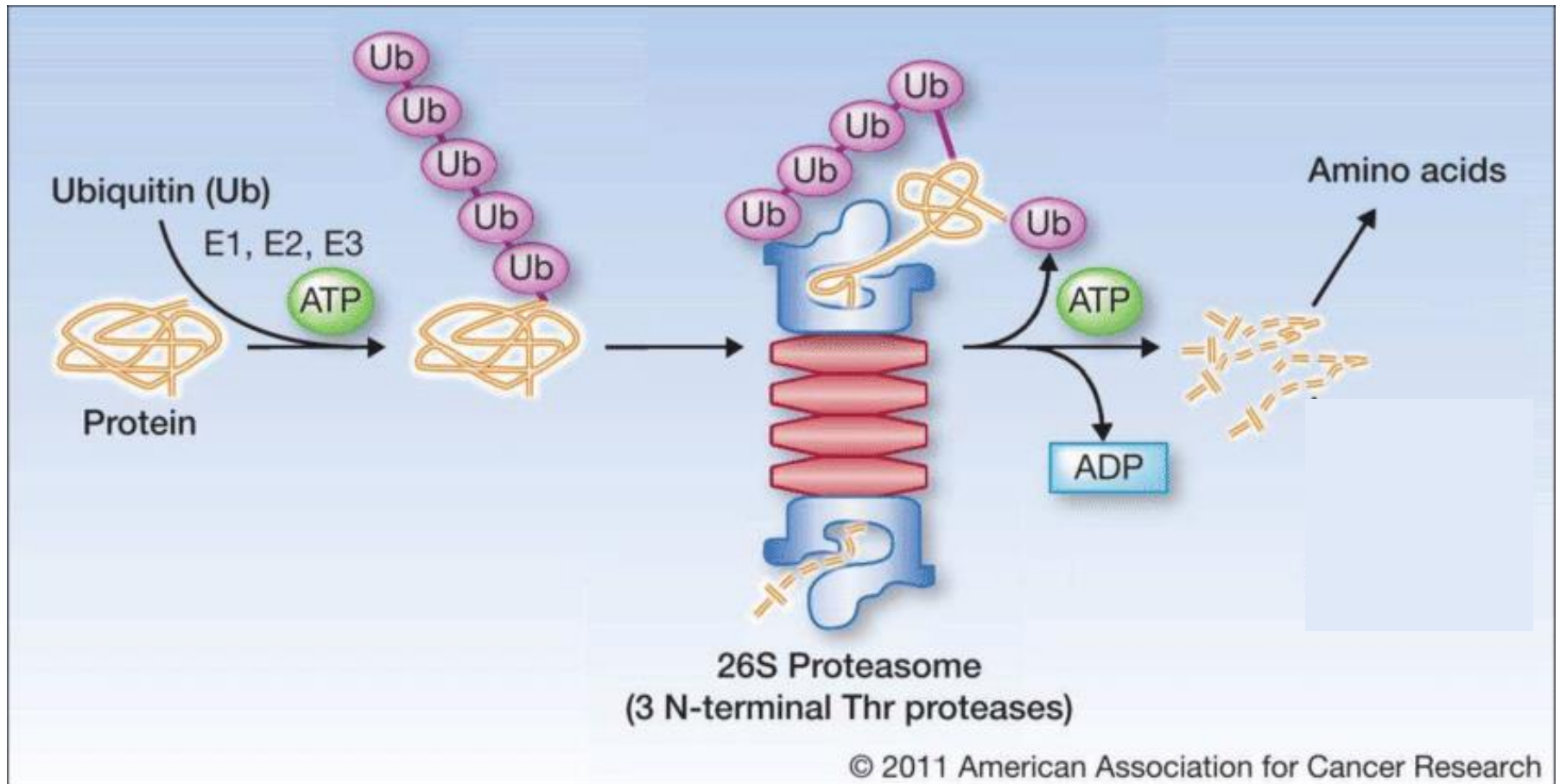
[POUR INFO] UBIQUITINYLATION

L'ubiquitine est une petite protéine pouvant être liée à d'autres protéines



Structure de l'ubiquitine

UBIQUITINYLATION → entraine dégradation des protéines ubiquitinylées par le **protéasome**



IV. La structure tertiaire des protéines correspond à leur forme en 3D

1. Expérience d'Anfinsen : acquisition de la structure tertiaire et importance dans la fonction de la protéine

2. Exemple de protéine à structure tertiaire : la myoglobine, protéine musculaire de stockage du O₂

3. Changements conformationnels de la structure tertiaire

4. L'activité d'une protéine peut nécessiter un groupement non-protéique : co-facteurs et co-enzymes

IV. La structure tertiaire des protéines correspond à leur forme en 3D

1. Expérience d'Anfinsen : acquisition de la structure tertiaire et importance dans la fonction de la protéine

2. Exemple de protéine à structure tertiaire : la myoglobine, protéine musculaire de stockage du O₂

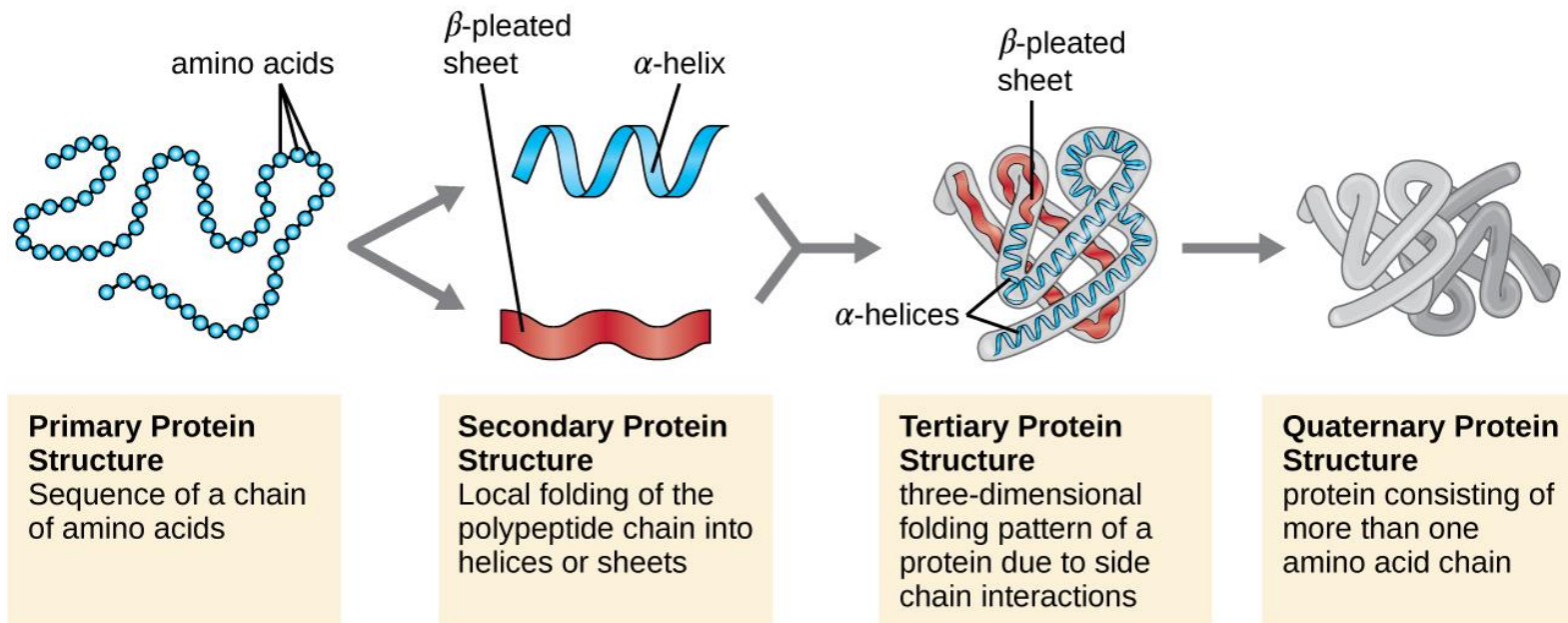
3. Changements conformationnels de la structure tertiaire

4. L'activité d'une protéine peut nécessiter un groupement non-protéique : co-facteurs et co-enzymes

5. L'acquisition de la structure 3D des protéines dépend parfois de protéines chaperonnes

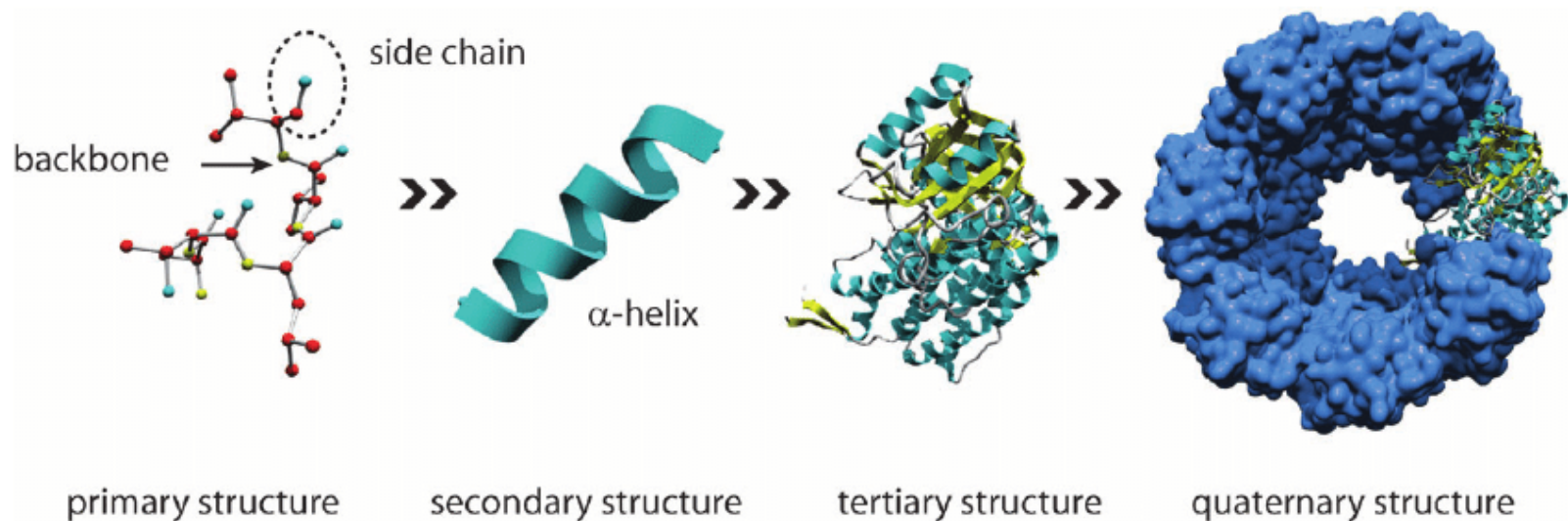
V. Structure quaternaire des protéines multimériques

1. Organisation des protéines à structure quaternaire



V. Structure quaternaire des protéines multimériques

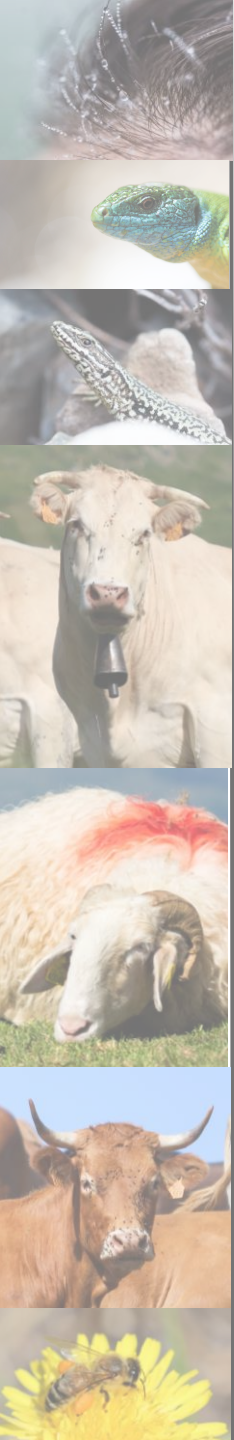
1. Organisation des protéines à structure quaternaire



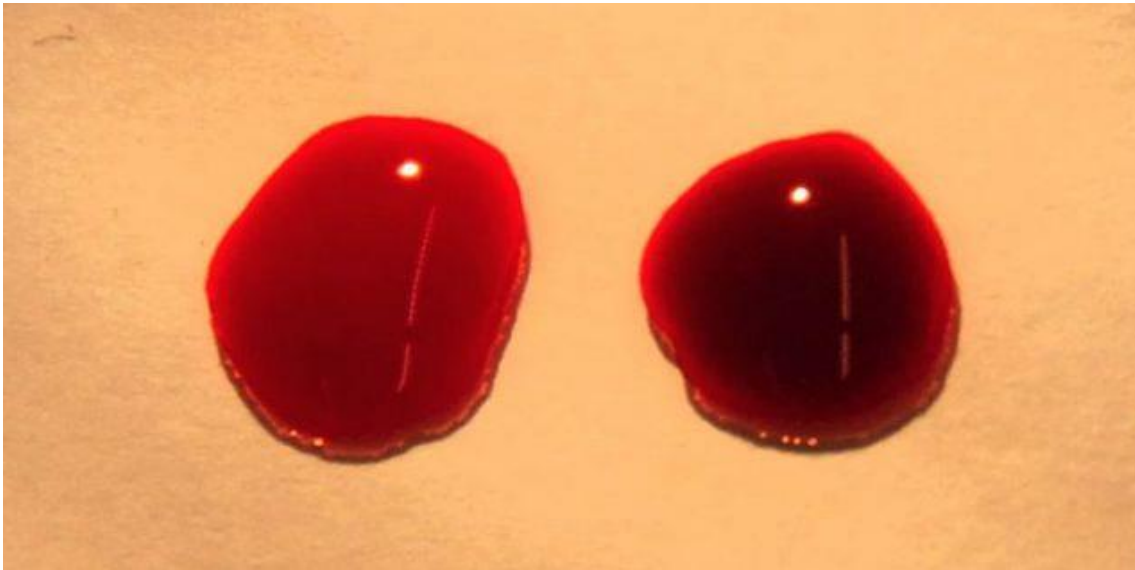
V. Structure quaternaire des protéines multimériques

1. Organisation des protéines à structure quaternaire

2. L'hémoglobine, un exemple de protéine à structure quaternaire à rôle respiratoire



**L'hémoglobine donne sa couleur rouge au sang
Couleur variable : rouge clair quand O₂ fixé, rouge
sombre sinon**

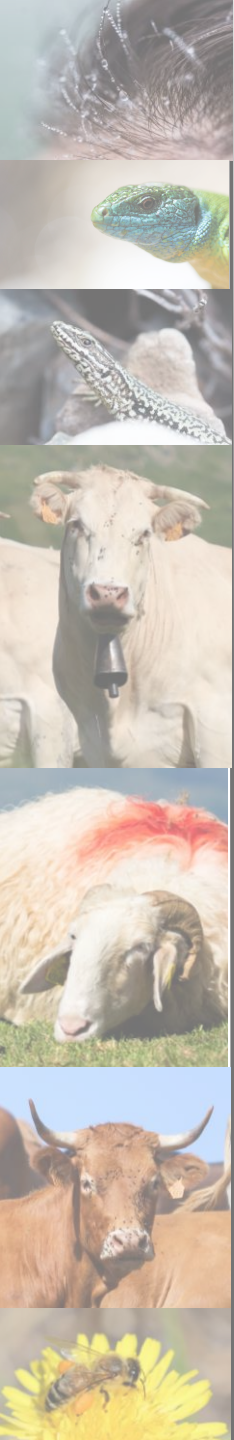


V. Structure quaternaire des protéines multimériques

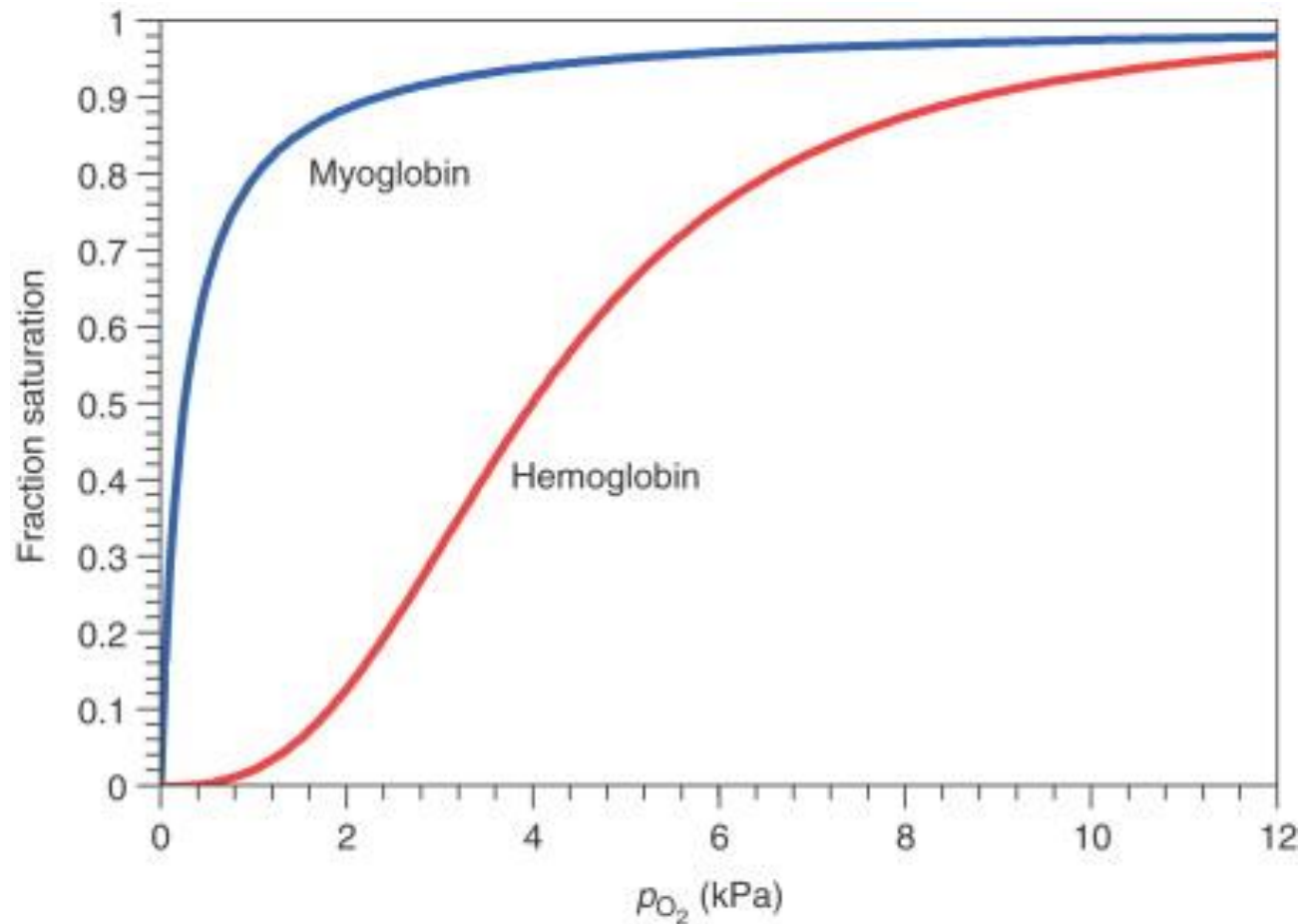
1. Organisation des protéines à structure quaternaire

2. L'hémoglobine, un exemple de protéine à structure quaternaire à rôle respiratoire

a. Une courbe de dissociation sigmoïde adaptée au rôle de transport de O₂



Courbe de dissociation « sigmoïde » de l'hémoglobine



Poumons : O_2 présent en grande quantité et se fixe facilement sur Hb

Tissus : Ensuite, quand le globule rouge circule et passe dans les tissus, la teneur en O_2 diminue : Hb libère son O_2 à forte p_{O_2} , relativement proportionnellement aux besoins du tissu

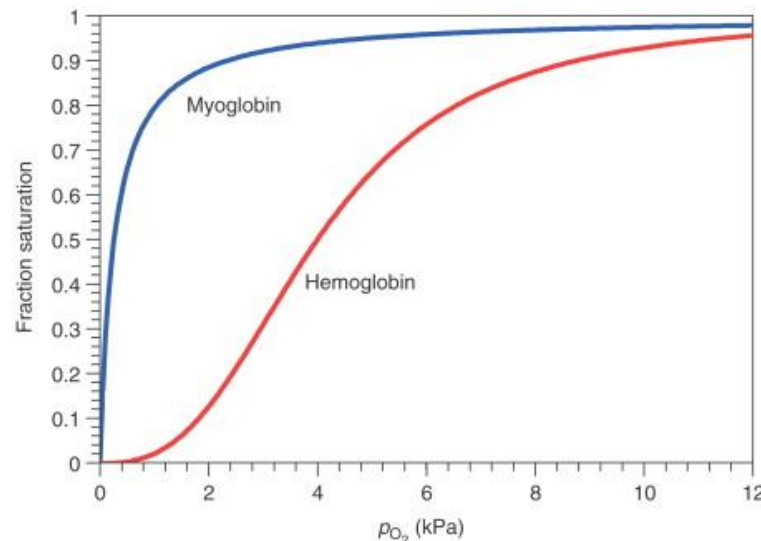
Hb peut libérer jusqu'à 80% de son O_2

Note : le plateau de saturation signifie que Hb est saturée en O_2 même si p_{O_2} plus faible : utile en altitude ou en cas d'insuffisance respiratoire

Conclusion :

Hb = bon transporteur :

- 1. Se sature totalement au niveau des poumons**
- 2. Livre son O_2 aux tissus en quantité adaptée à leur besoins**
- 3. Livre O_2 à encore forte p_{O_2}**

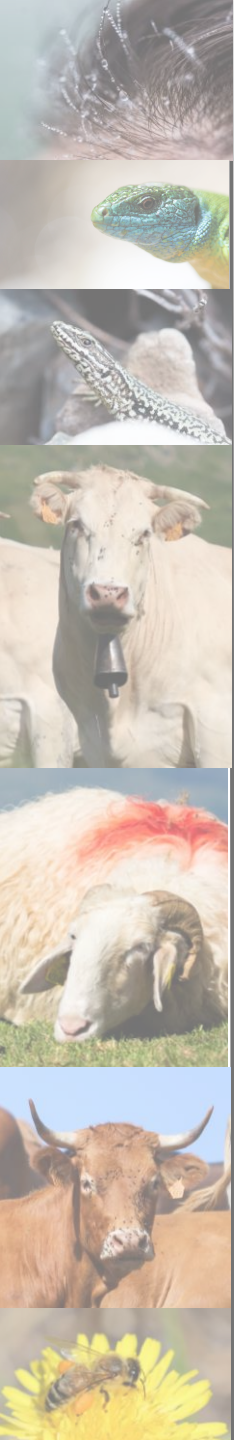


V. Structure quaternaire des protéines multimériques

1. Organisation des protéines à structure quaternaire

2. L'hémoglobine, un exemple de protéine à structure quaternaire à rôle respiratoire

b. Une courbe de dissociation indiquant un changement d'affinité pour O_2



La CDO indique que :

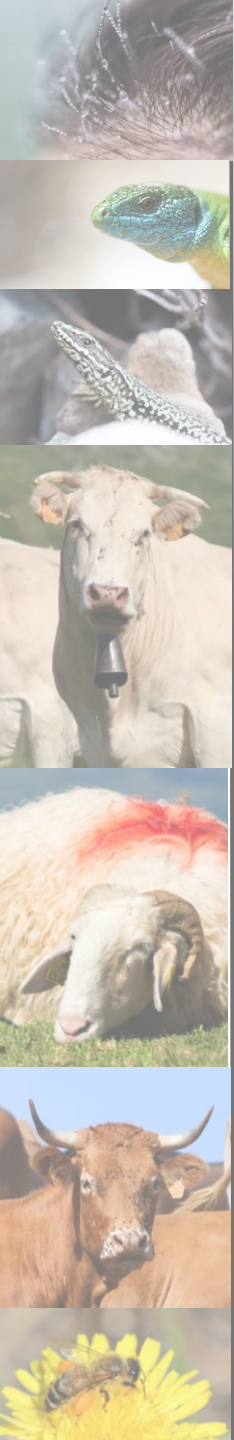
- **À forte p_{O_2} , forte affinité de Hb pour O_2 :** la saturation est quasi-totale et une faible variation de p_{O_2} ne provoque pas de changement de la saturation
- **À faible p_{O_2} , faible affinité de Hb pour O_2 :** une faible variation de p_{O_2} ne provoque pas de changement de la saturation quasi-nulle
- **Entre les 2, l'affinité augmente graduellement**

V. Structure quaternaire des protéines multimériques

1. Organisation des protéines à structure quaternaire

2. L'hémoglobine, un exemple de protéine à structure quaternaire à rôle respiratoire

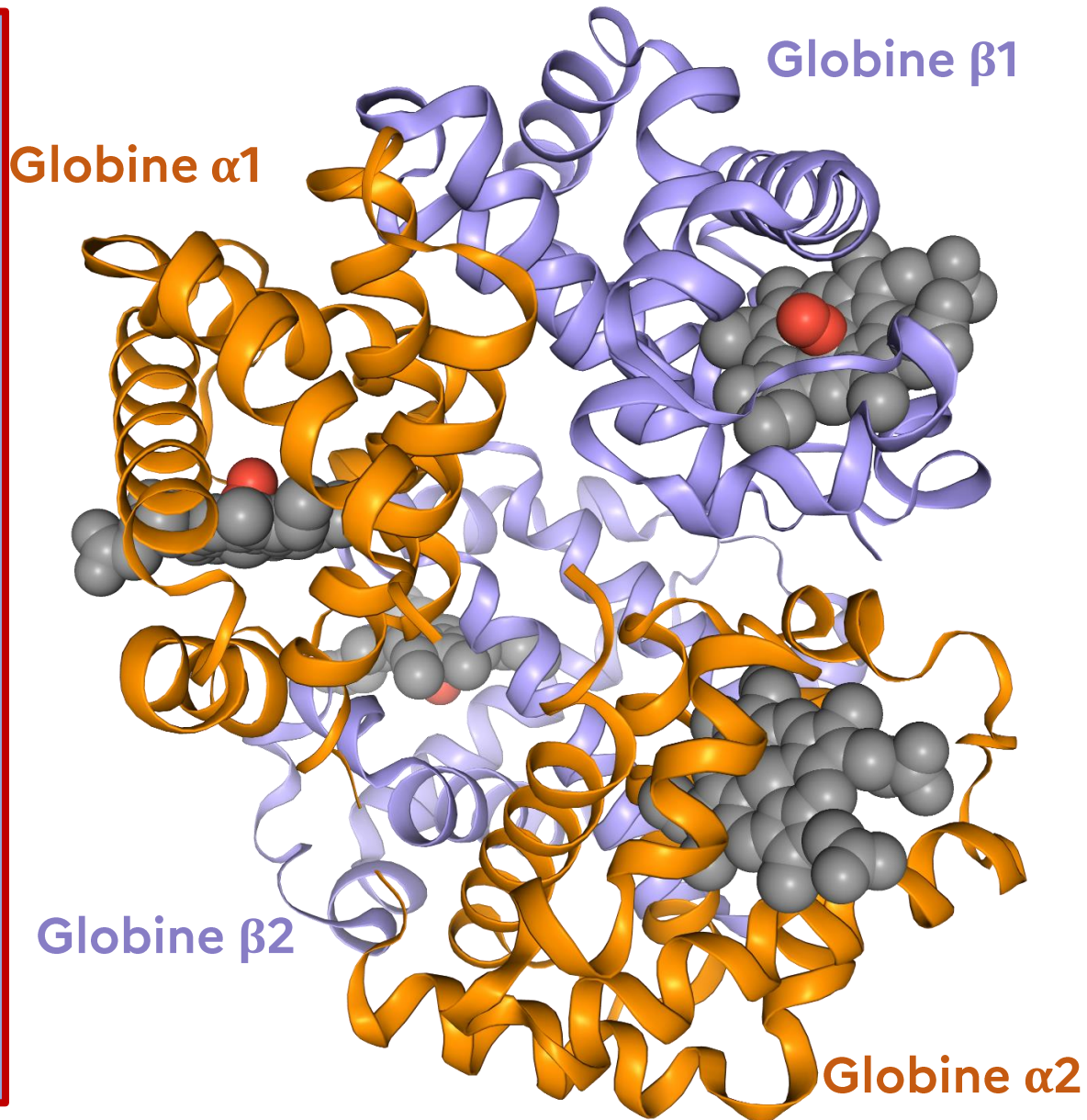
c. La structure quaternaire de l'hémoglobine est à l'origine du changement d'affinité par une coopération allostérique



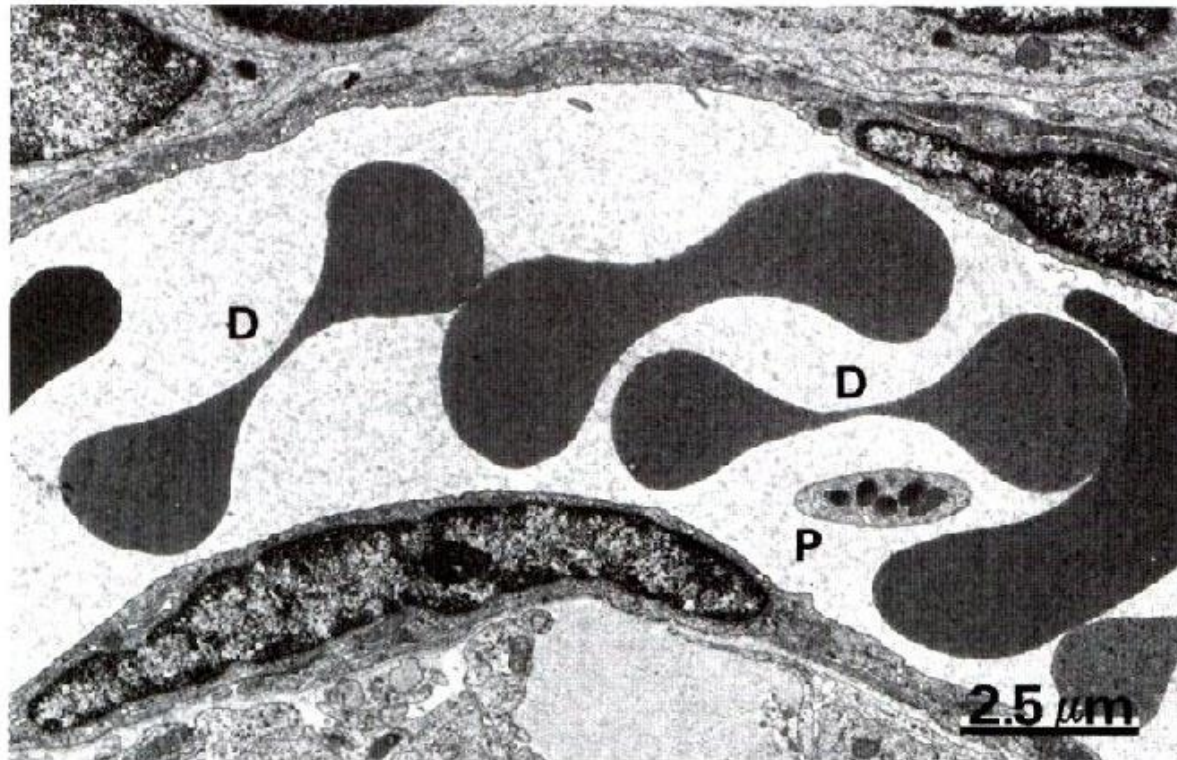
Hémoglobine constituée
de 4 globines :
2 alpha + 2 beta

Chacune contient un
hème, lié (ou non) à O₂

Pour info : les gènes des
globines alpha sont sur
chromosome 16, gène des
globines beta sur
chromosome 11 → la famille
des globines est une famille
de gènes dite
« multigénique » : des
séquences proches mais des
gènes différents



Absence d'organites dans un globule rouge, mais présence de nombreuses molécules d'Hb à l'origine de l'aspect dense aux électrons au MET



Comparaison entre une globine et la myoglobine

Attention, l'hémoglobine n'est PAS constituée de 4 myoglobines , mais de 4 globines !!!!!

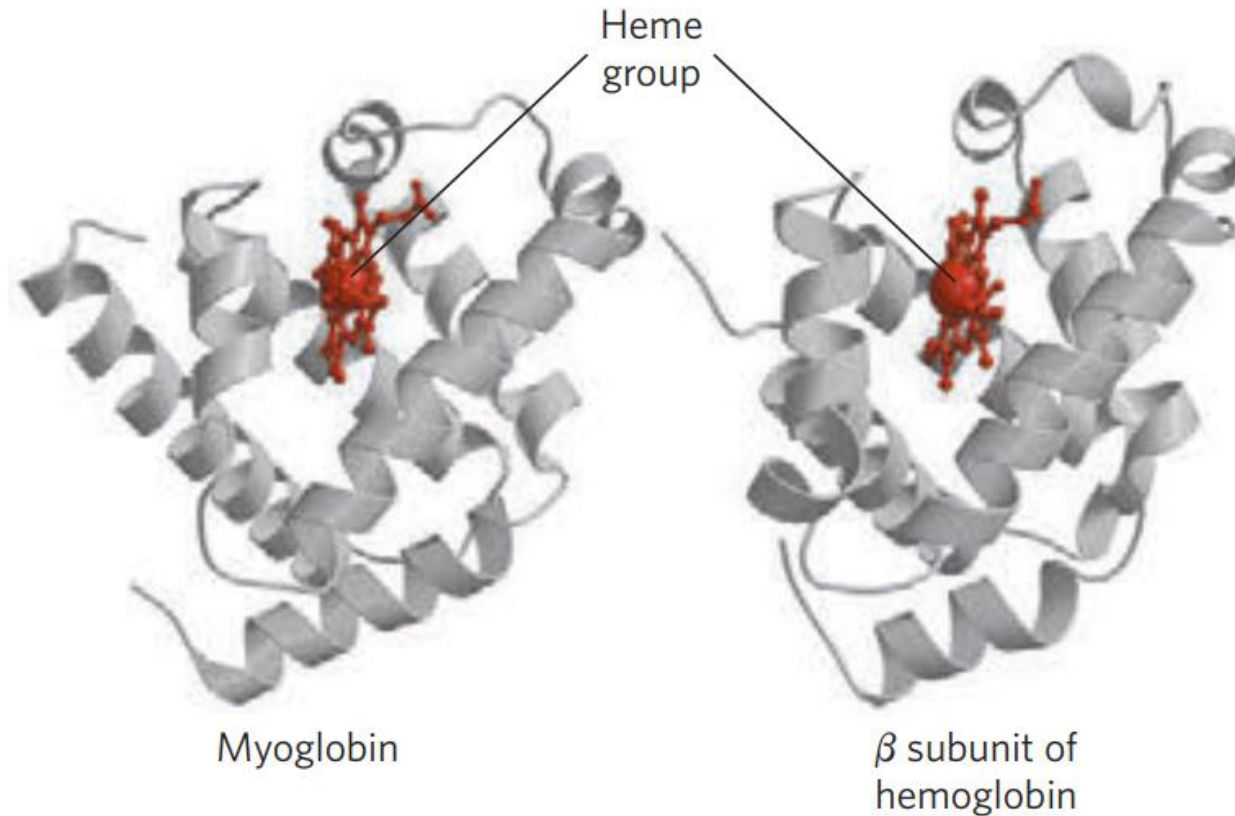


FIGURE 5-6 Comparison of the structures of myoglobin (PDB ID 1MBO) and the β subunit of hemoglobin (derived from PDB ID 1HGA).

Hb est une protéine quaternaire ; si, par chauffage modéré, on sépare les différents monomères, on observe que leur courbe de dissociation ressemble à celle de Mb (hyperbolique).
Cette courbe de dissociation sigmoïde doit s'expliquer par la structure quaternaire.

Ainsi, la fixation des 1^{ères} molécules d'O₂ facilite celle des suivantes. On dit qu'il y a **fixation coopérative** ou encore une **interaction allostérique positive = coopération allostérique** entre les différents sites de la molécule.

Etude cristallographique montre 2 formes :

- **Forme T**, désoxygénée, avec de nombreuses liaisons faibles entre monomères + une cavité centrale
- **Forme R**, oxygénée, avec moins de liaisons faibles entre monomères + absence de cavité centrale

En forme T, les monomères fixent difficilement O_2 . La fixation d' O_2 sur un 1^{er} monomère (soit monomère α soit β , c'est mal connu) provoque un changement de conformation (le Fe^{2+} rentre dans le plan de l'hème, ce qui tire sur l'hélice E). Ceci change la conformation des autres monomères et augmente leur affinité pour O_2 .
On parle donc de COOPERATION ALLOSTERIQUE.

Pour aller plus loin sur l'hémoglobine (et voir une animation de la transition allostérique)

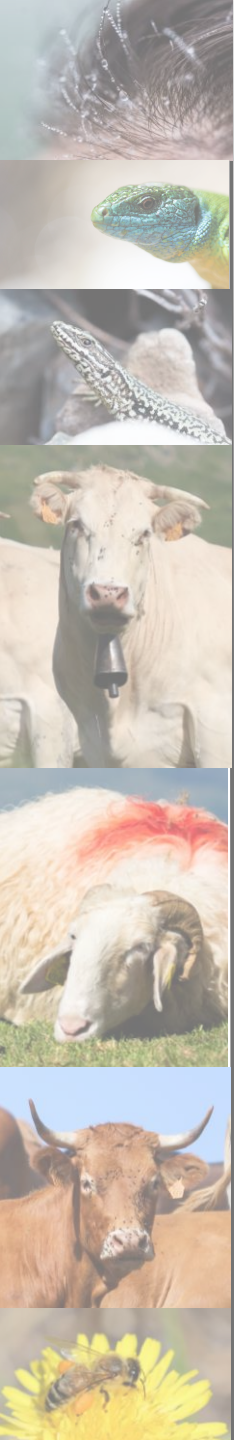
<https://pdb101.rcsb.org/motm/41>

V. Structure quaternaire des protéines multimériques

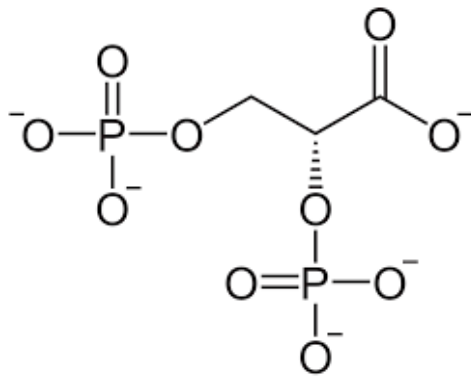
1. Organisation des protéines à structure quaternaire

2. L'hémoglobine, un exemple de protéine à structure quaternaire à rôle respiratoire

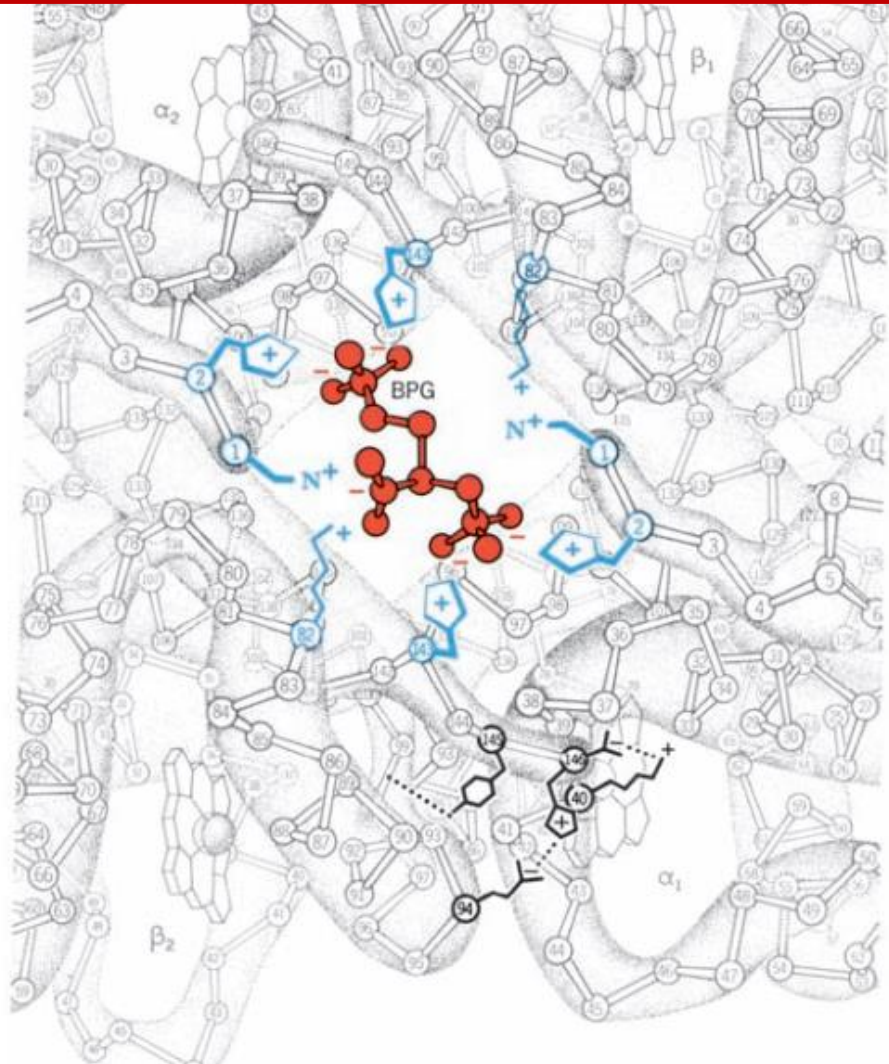
d. Rôle du 2,3-BPG, un inhibiteur allostérique



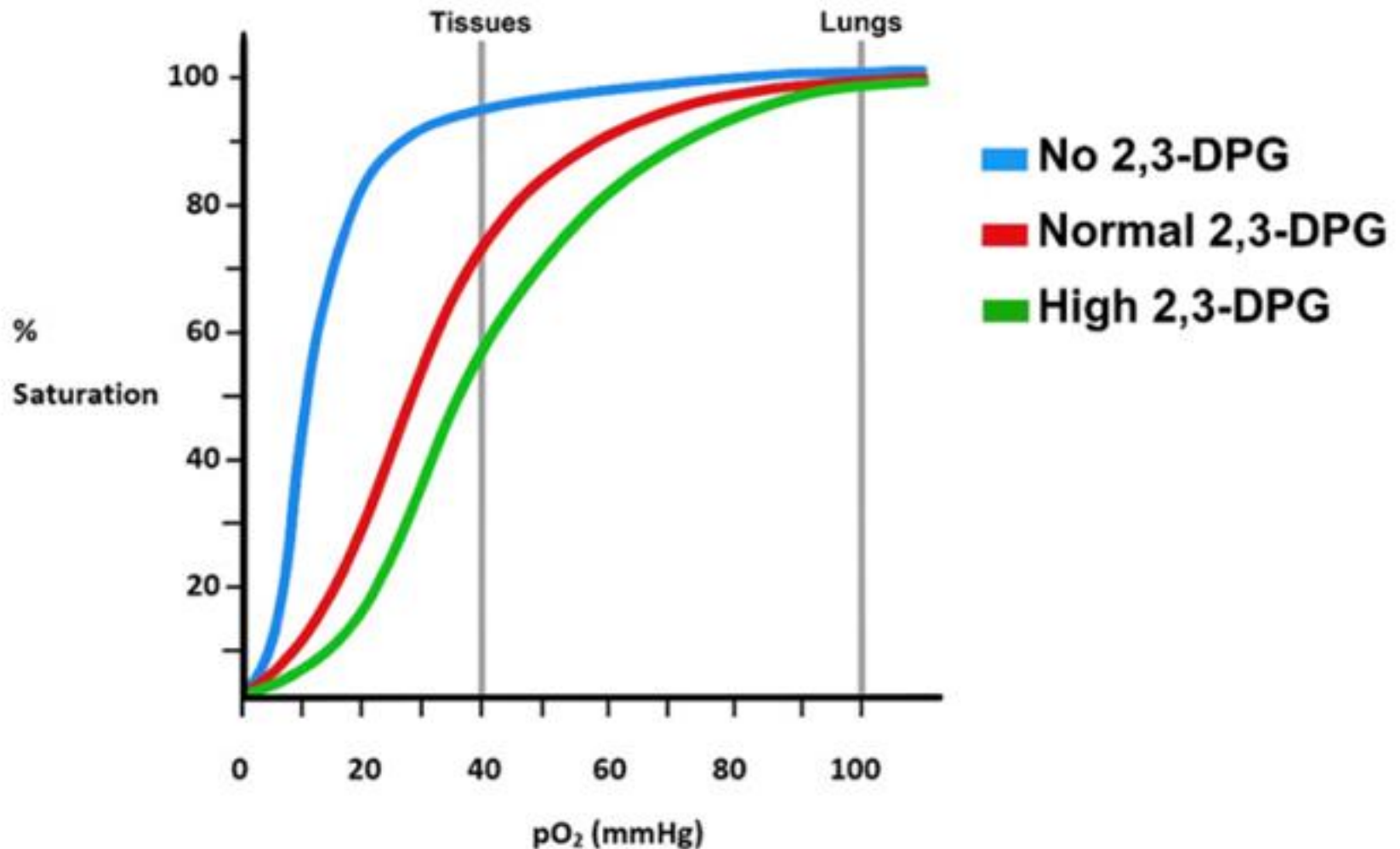
Le 2,3 BiPhosphoGlycérate au cœur de la poche hydrophile centrale, entre les 4 monomères de globine



Origine du nom 2,3-BPG :
Un glycérate portant des phosphates sur ses carbones 2 et 3 → 2,3 BPG (non exigible)



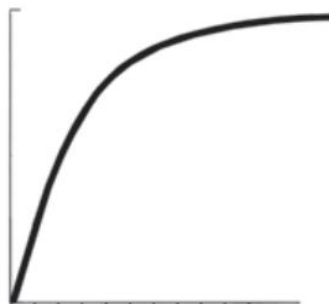
Le 2,3 BPG rend la fixation de O_2 plus difficile → inhibiteur allostérique (dit autrement : sans 2,3 BPG, la fixation de O_2 est facilitée)



Rôle biologique : permet la livraison de O₂ dans les tissus à encore forte pression partielle

La teneur en 2,3-BPG augmente si baisse pH à l'effort ou en altitude

Une protéine à courbe allostérique coopérative agit donc comme un « interrupteur » → une faible variation en abscisse engendre une forte variation en ordonnée (dans les domaines proches du point d'inflexion de la courbe)



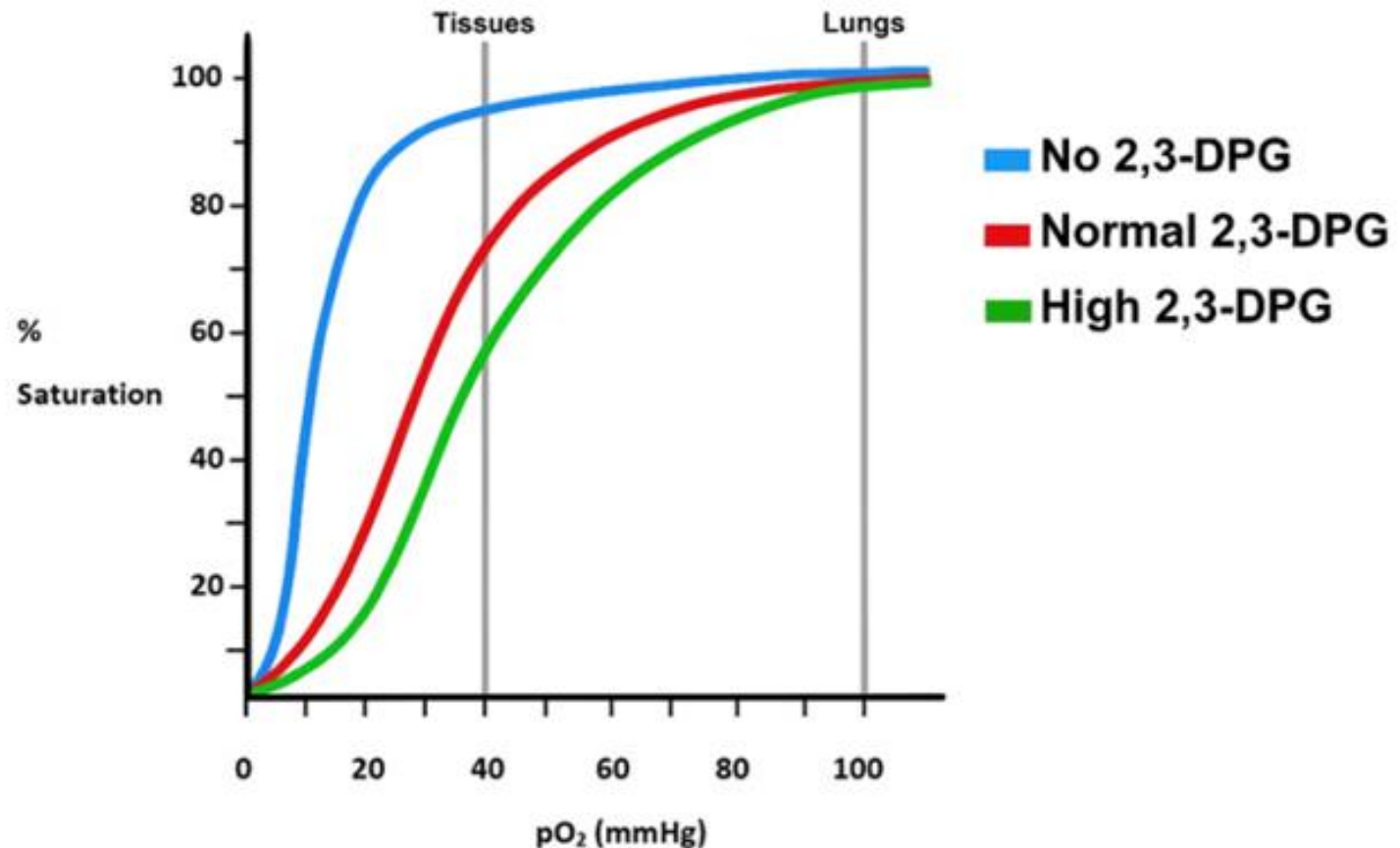
Une analogie...

Certaines lampes sont pourvues d'un variateur : plus on tourne le bouton, plus la lumière est forte... D'autres sont munies d'un interrupteur : on tourne le bouton jusqu'au « clic » qui allume la lampe.

Une enzyme michaelienne est ainsi plutôt du type variateur, une enzyme allostérique sera plutôt du type interrupteur

RÔLE BIOLOGIQUE :

Il est aisé de faire varier très fortement une activité biologique contrôlée par une protéine allostérique, en modulant son affinité pour le ligand/substrat grâce à différents « effecteurs allostériques »



Exemple de la kératine, un filament intermédiaire du cytosquelette

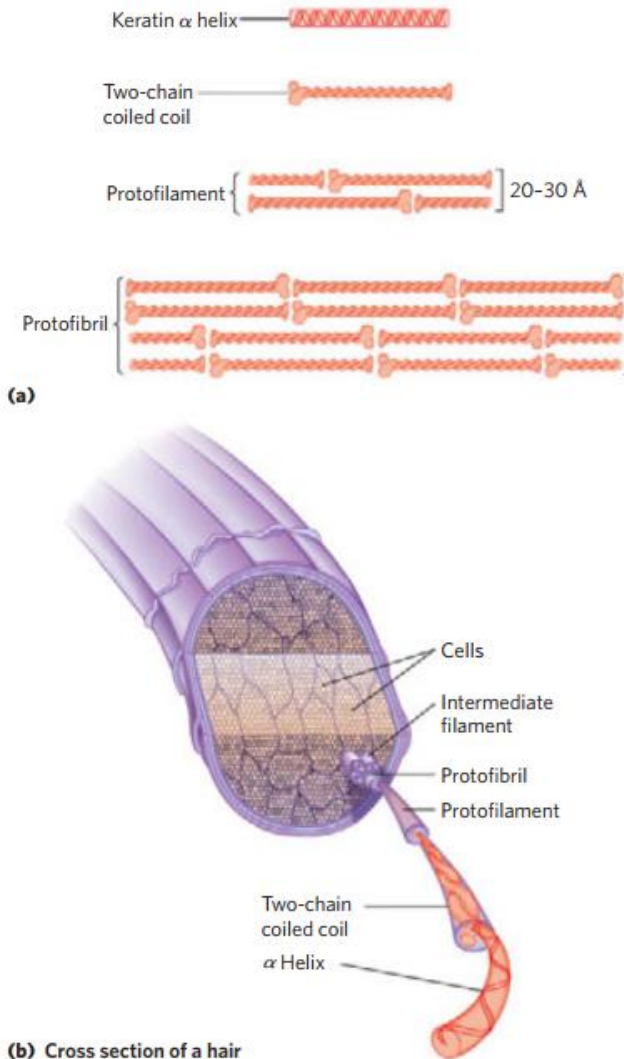


FIGURE 4-11 Structure of hair. (a) Hair α -keratin is an elongated α helix with somewhat thicker elements near the amino and carboxyl termini. Pairs of these helices are interwound in a left-handed sense to form two-chain coiled coils. These then combine in higher-order structures called protofilaments and protofibrils. About four protofibrils—32 strands of α -keratin in all—combine to form an intermediate filament. The individual two-chain coiled coils in the various substructures also seem to be interwound, but the handedness of the interwinding and other structural details are unknown. (b) A hair is an array of many α -keratin filaments, made up of the substructures shown in (a).

Généralisation : les propriétés des protéines du cytosquelette sont reliées à leur structure quaternaire

3 types de filaments :
microtubules + microfilaments d'actine + filaments intermédiaires

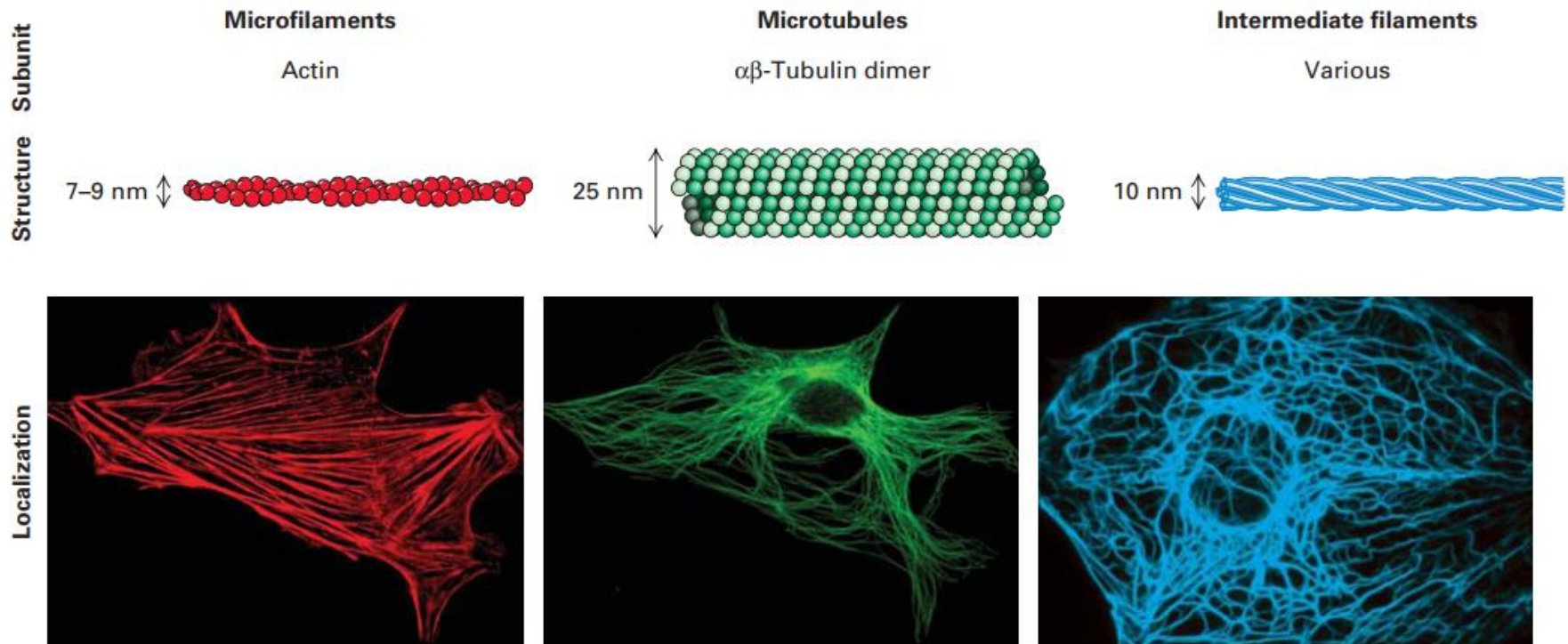
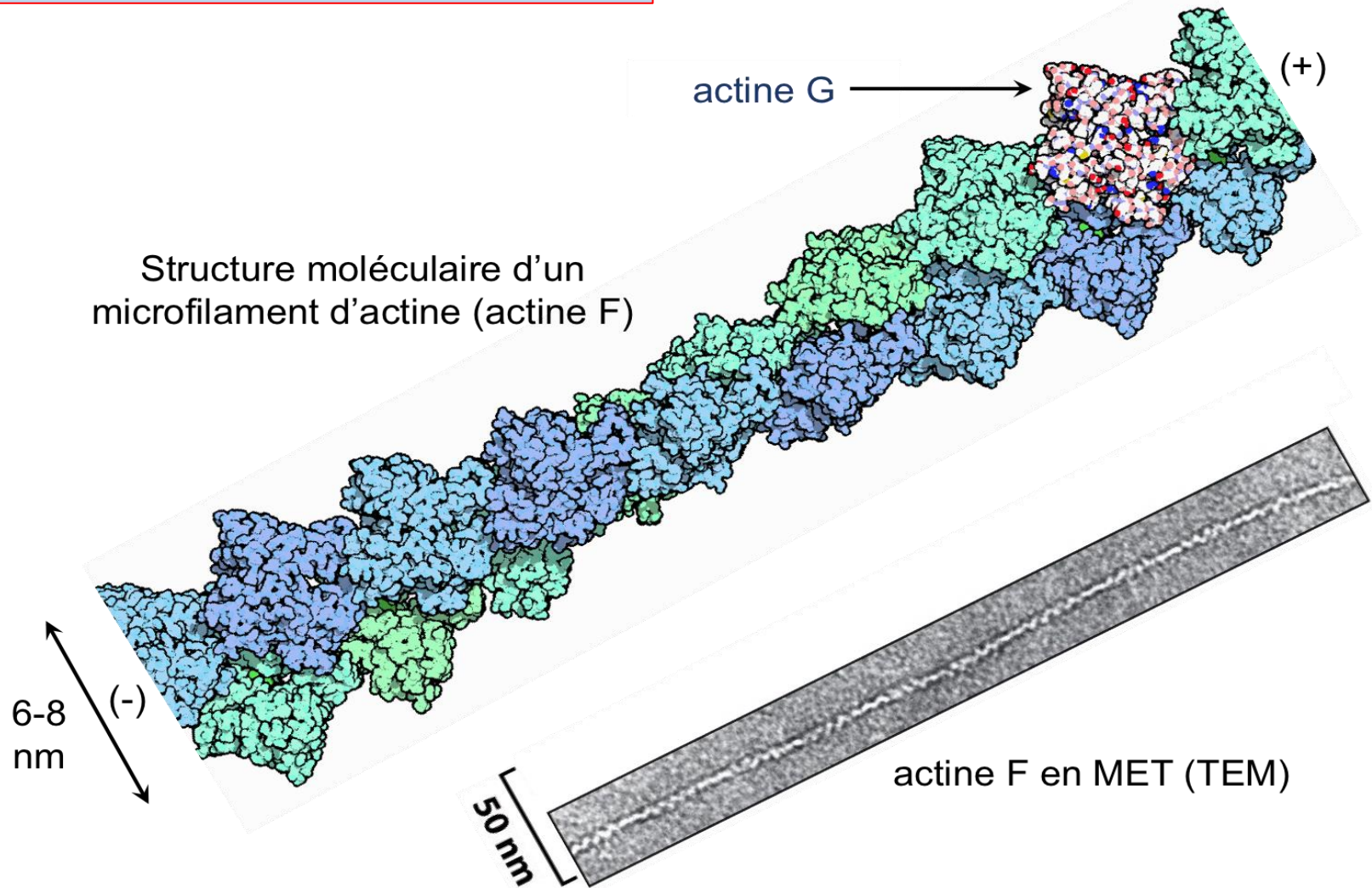


FIGURE 17-2 The components of the cytoskeleton. Each filament type is assembled from specific subunits in a reversible process so that cells can assemble and disassemble filaments as needed. Bottom panels show localization of the three filament systems in cultured cells

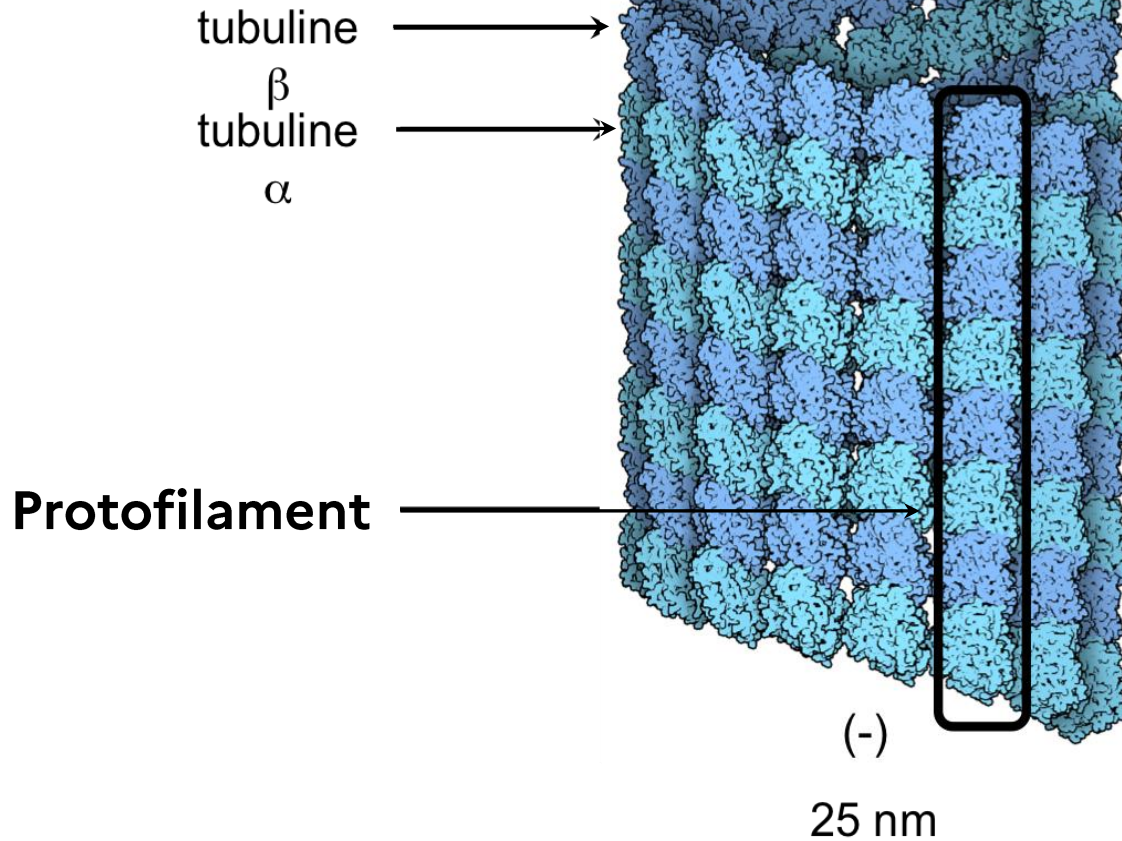
as seen by immunofluorescence microscopy of actin, tubulin, and an intermediate filament protein, respectively. [Actin and tubulin courtesy of Damien Garbett and Anthony Bretscher; intermediate filaments photo courtesy Molecular Expressions, Nikon & FSU]

Actine G et actine F

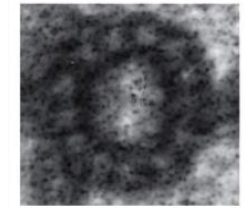


Structure de l'actine. Microfilament d'actine (actine-F) formé par assemblage de monomères d'actine-G.

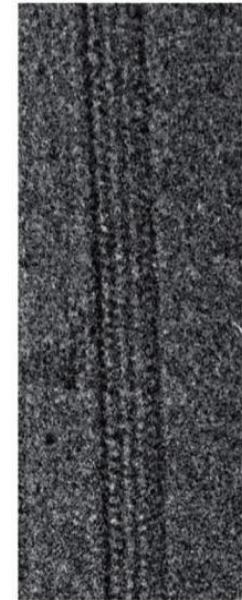
Microtubule constitué de nombreux monomères de tubuline assemblés en 13 protofilaments



Observation en MET (TEM)



(E) 10 nm

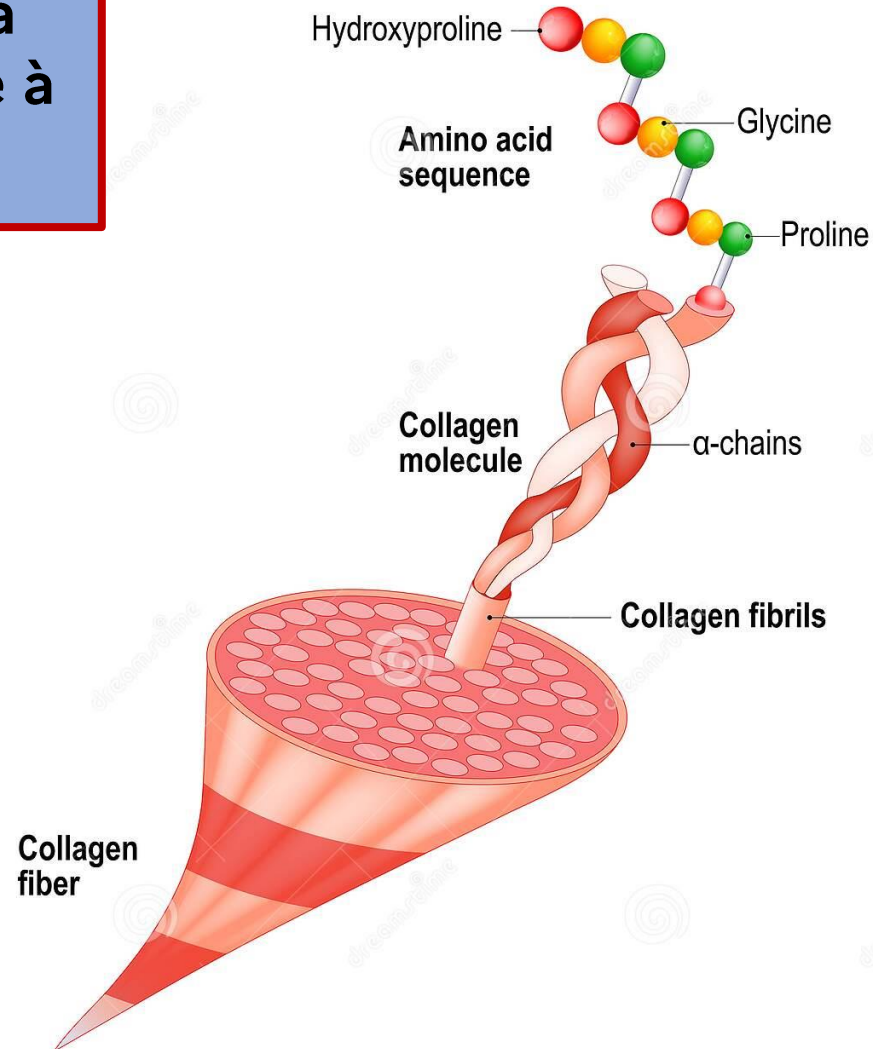


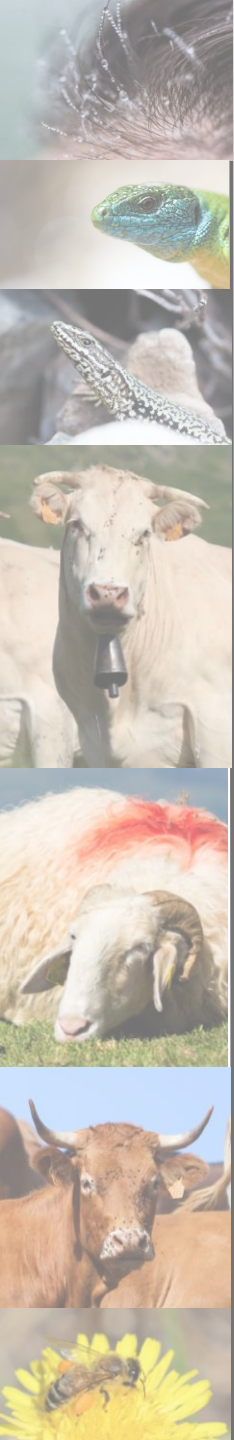
(D) 50 nm

(E) vue en coupe transversale où on distingue les 13 protofilaments. (D) vue en coupe longitudinale.

**Exemple du
collagène, une
protéine de la
MEC résistante à
la tension**

Collagen





CONCLUSION

En cas de mauvais repliement, des maladies peuvent se développer : exemple d'Alzheimer

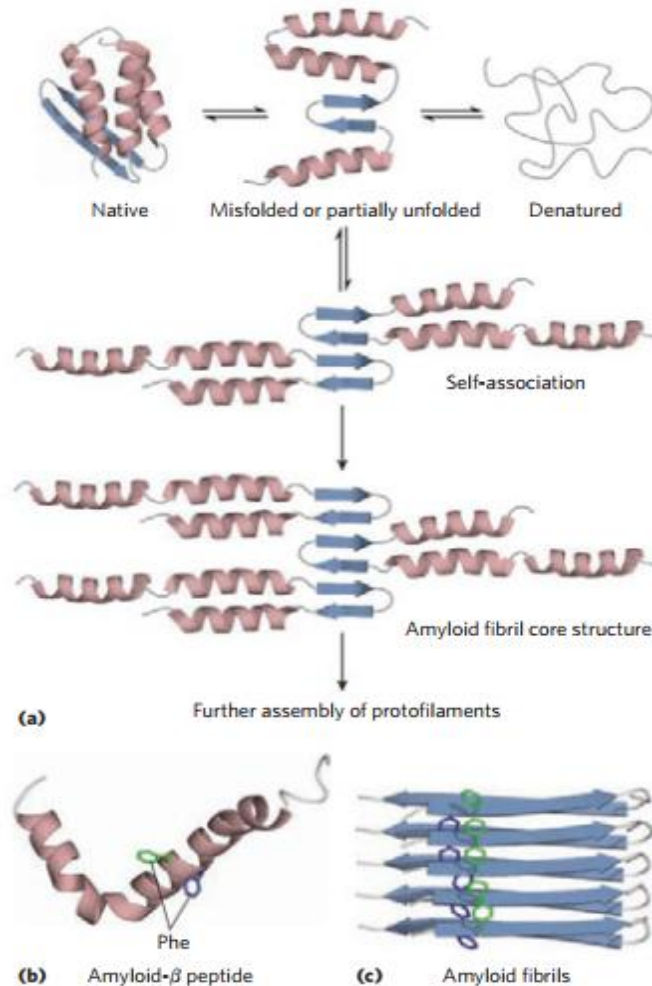


FIGURE 4-32 Formation of disease-causing amyloid fibrils. (a) Protein molecules whose normal structure includes regions of β sheet undergo partial folding. In a small number of the molecules, before folding is complete, the β -sheet regions of one polypeptide associate with the same region in another polypeptide, forming the nucleus of an amyloid. Additional protein molecules slowly associate with the amyloid and extend it to form a fibril. (b) The amyloid- β peptide begins as two α -helical segments of a larger protein. Proteolytic cleavage of this larger protein leaves the relatively unstable amyloid- β peptide, which loses its α -helical structure. It can then assemble slowly into amyloid fibrils (c), which contribute to the characteristic plaques on the exterior of nervous tissue in people with Alzheimer disease. The aromatic side chains shown here play a significant role in stabilizing the amyloid structure. Amyloid is rich in β sheet, with the β strands arranged perpendicular to the axis of the amyloid fibril. Amyloid- β peptide takes the form of two layers of extended parallel β sheet. Some amyloid-forming peptides may fold to form left-handed β -helices (see Fig. 4-22).

Accumulation de fibrilles amyloïdes dans le cerveau des patients

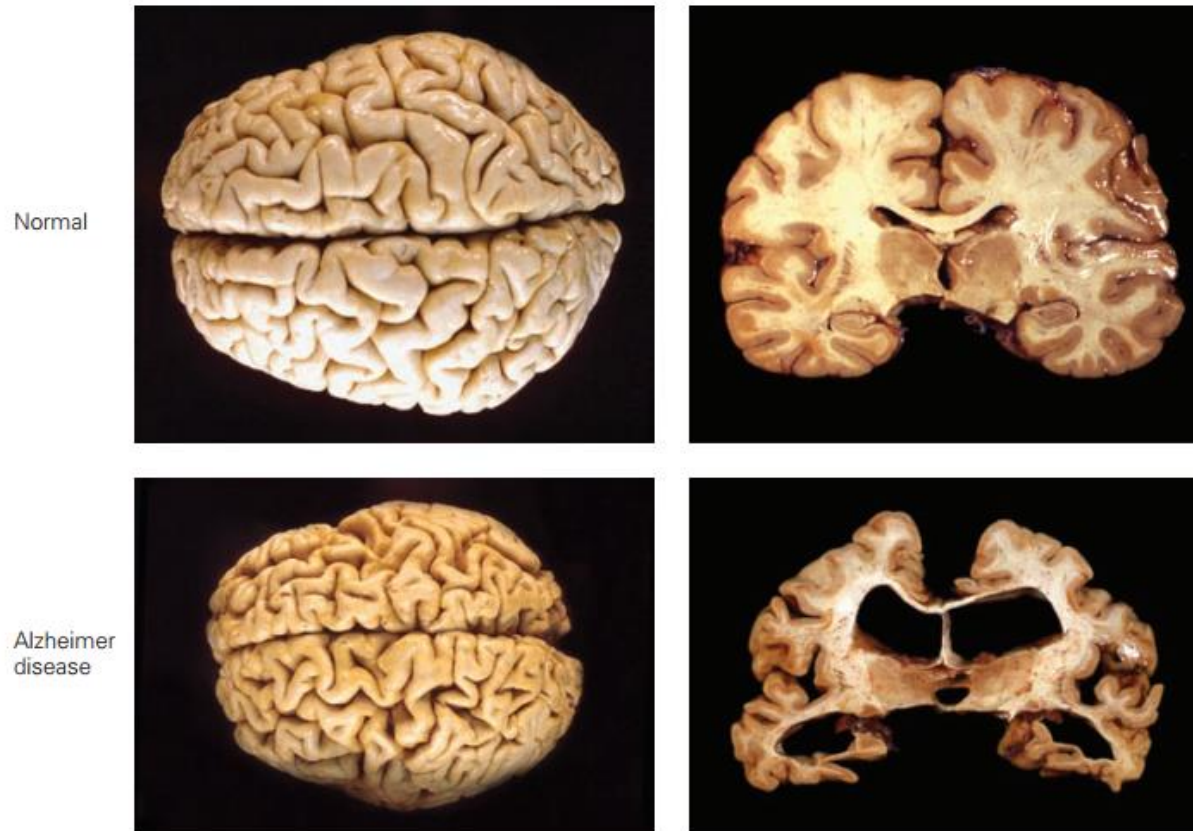


Figure 59-9 Overt pathological changes in the brain of individuals with Alzheimer disease. When compared to age-matched normal brains, the brain of an Alzheimer patient displays marked shrinkage and ventricular enlargement. (Whole

brain photos from P. Anderson, University of Alabama at Birmingham, Department of Pathology; brain slice photos from A. C. McKee; all reproduced with permission.)

Accumulation de plaques amyloïdes (« tangles » en Anglais) observées par immunohistochimie

