

Cours de Biochimie Structurale des Protéines

Eric VIVES
eric.vives@umontpellier.fr

1

Biochimie Structurale des Protéines

Organisation

Cours : 18 heures de cours (12 cours de 90 minutes)

Ecrit sur 70 points, CC (TD) sur 30 points

Travaux Dirigés :

6 séances de 4 heures (à partir du 17 Mars)
2 heures de contrôle continu (5 Mai)

Utilisation d'ordinateur individuelle
(code accès réseau UFR requis)

Recherche dans des banques de données bio-informatiques
de données analytiques et structurales.

Etudes structurales en 3D de protéines

2

Biochimie Structurale

Méthode de travail

Support visuel: projection de diapositives

Plusieurs origines universitaires

Nécessité de rappels fondamentaux

On comprend, on applique à un nouveau cas...

Utilisation du support de cours:

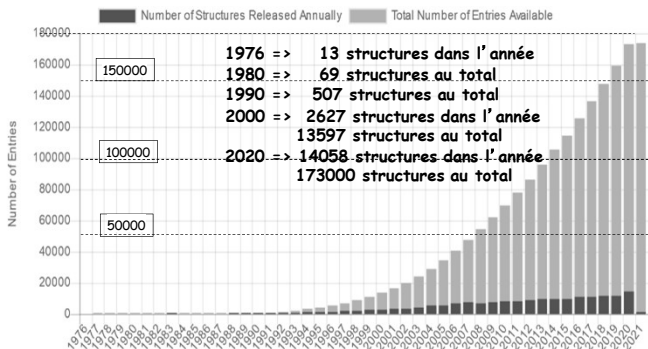
Prise de notes: mots clés, idée de base, principe

Relecture rapide des notes:
compréhension, mémorisation.

Etude des exemples, des applications, de
l'adaptation des différentes méthodes à des
exemples divers que vous connaissez...

3

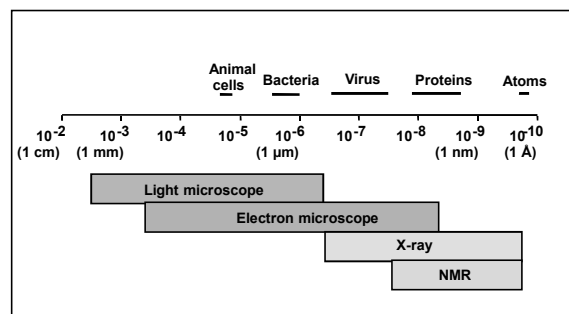
Evolution du nombre de structures résolues
(1976 => Janvier 2021)



<http://www.rcsb.org/pdb/statistics/contentGrowthChart.do?content=total&seqid=100>

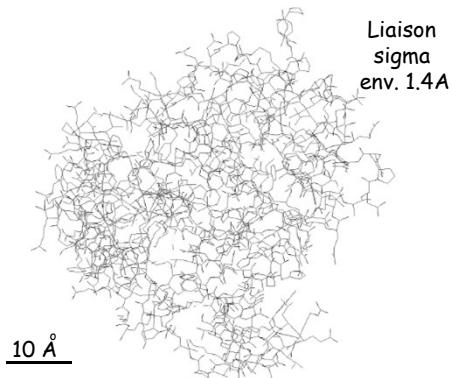
5

Taille Relative



6

Structure 3D des protéines



7

Structure 3D des protéines

Protein Science (2005), 9:1898-1904. Cambridge University Press. Printed in the USA.
Copyright © 2005 The Protein Society

Crystal structure of an in vivo HIV-1 protease mutant in complex with saquinavir:
Insights into the mechanisms of drug resistance

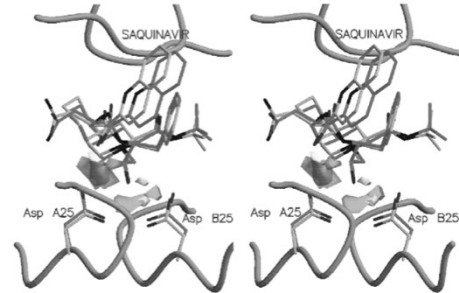
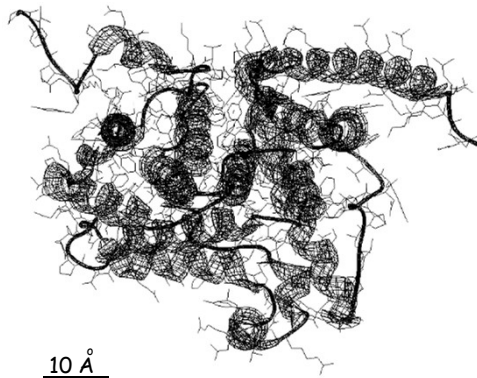


Fig. 6. Gaps between the P1/P1' subsites of saquinavir and the active site residues of WT and G48V/L90M mutant. Mutant HIV-1 protease/saquinavir complex: green model and white gaps. Wild-type HIV-1 protease/saquinavir complex: orange model and blue gaps.

8

Structure 3D des protéines



9

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

La chimie et la cellule

Tous les constituants d'une cellule sont des molécules organiques.

Certaines biomolécules peuvent avoir une masse allant jusqu'à plusieurs milliers de kilodaltons

Un acide aminé: en moyenne 110 g/mol :
protéines (2000 AA) : 220 000 Da
220 kDa

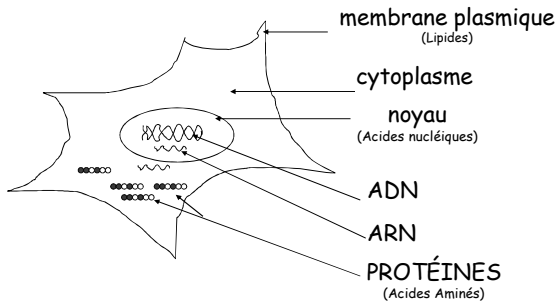
11

Constitution d'une cellule procaryote

En % de la masse		En nombre d'entités différentes
70% d'eau		
1% de sels minéraux (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ⁺⁺ , Ca ⁺⁺ , Cl ⁻ , HPO ₄ ²⁻ ...)		20
5 à 8% de petites molécules organiques (lipides, glucides, acides aminés, bases...)		800
22 à 25% de macromolécules organiques (Polysaccharides, acides nucléiques, protéines)		5 000
	En %	Nombre par cellule
protéines (4 10 ⁴ Da)	15	3,6 10 ⁶
ARN (10 ⁴ - 10 ⁶ Da)	6	4,6 10 ⁵
ADN (3.10 ⁹ Da)	1	1 - 2

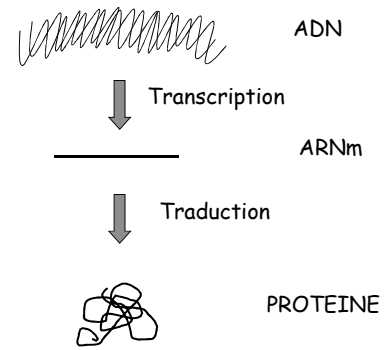
12

Les principales macromolécules organiques



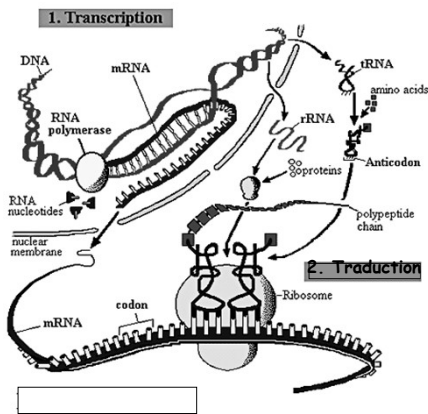
13

Les principales macromolécules organiques



14

Les principales macromolécules organiques



15



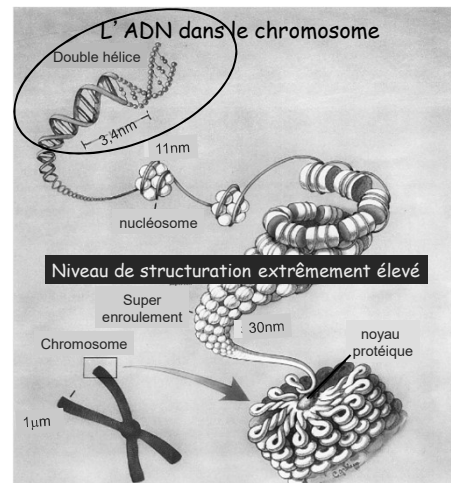
Toute protéine est issue de l'ADN

Une anomalie dans la région codante de l'ADN implique une anomalie de la protéine correspondante

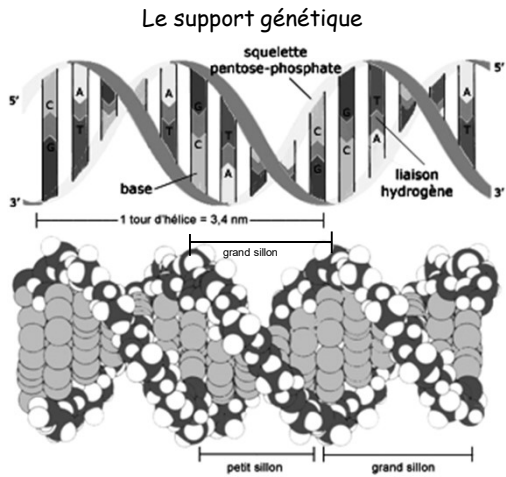
Une altération au niveau d'une séquence d'ADN (gène-promoteur) peut moduler l'expression de la protéine lui correspondant

La connaissance de la structure de l'ADN permet de définir des cibles thérapeutiques potentielles

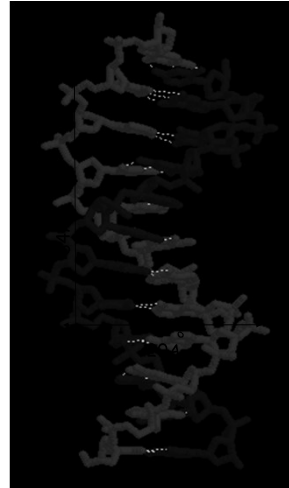
17



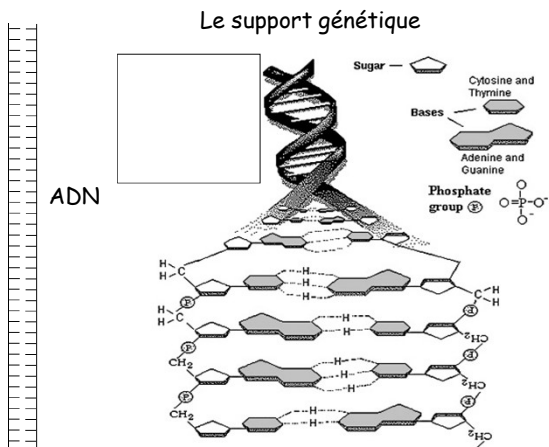
18



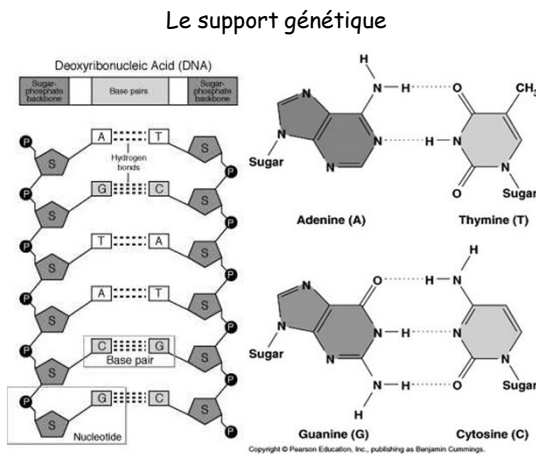
19



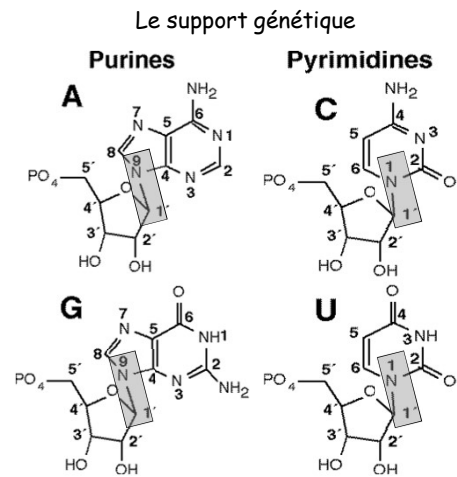
20



21

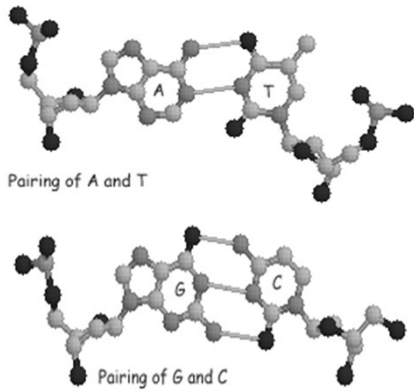


23



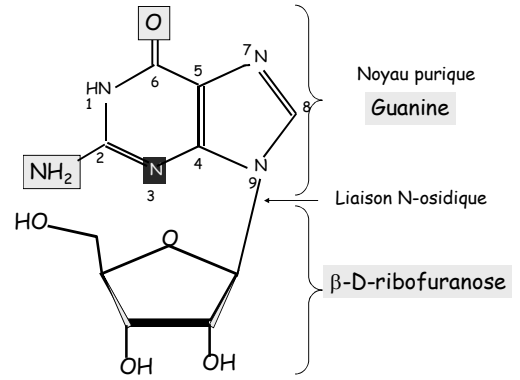
24

Le support génétique



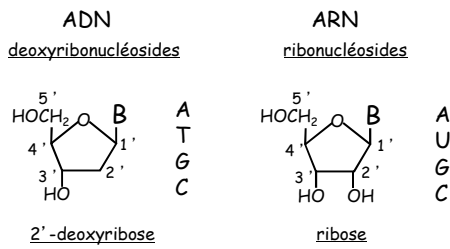
25

Le support génétique



26

Le support génétique



27

.....

.....

.....

.....

.....

.....

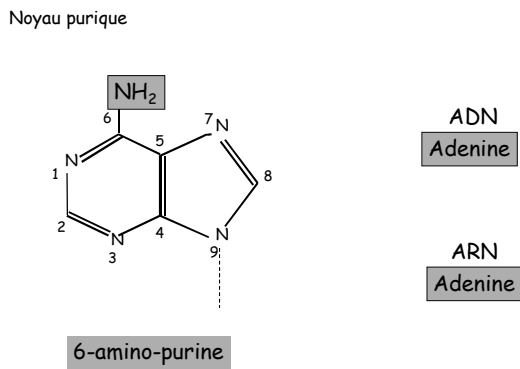
.....

.....

.....

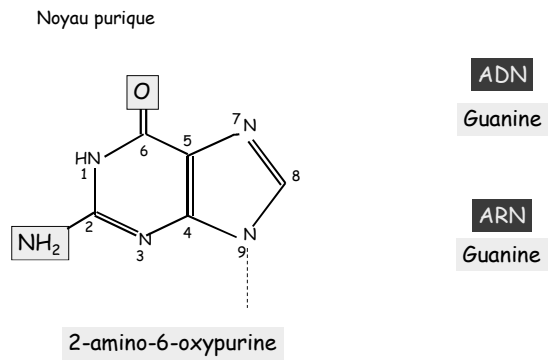
.....

Le support génétique

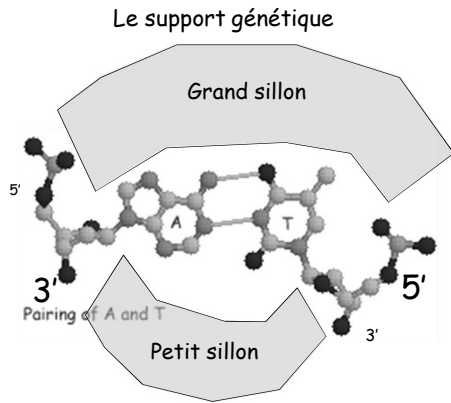


29

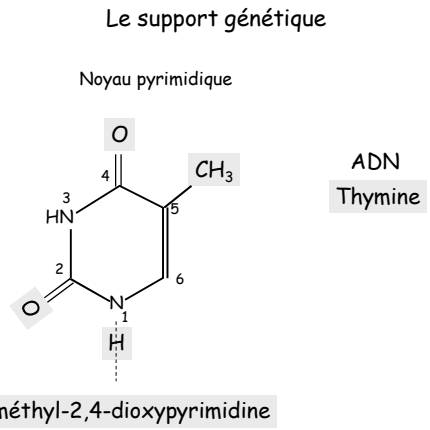
Le support génétique



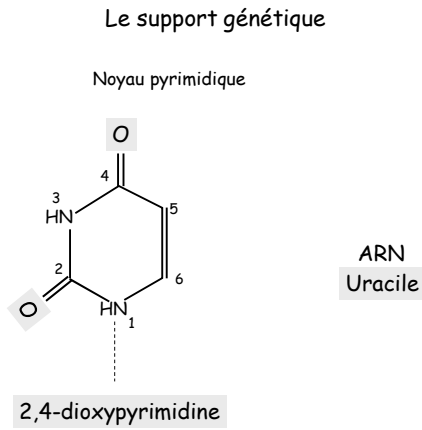
30



31



32



33

.....

.....

.....

.....

.....

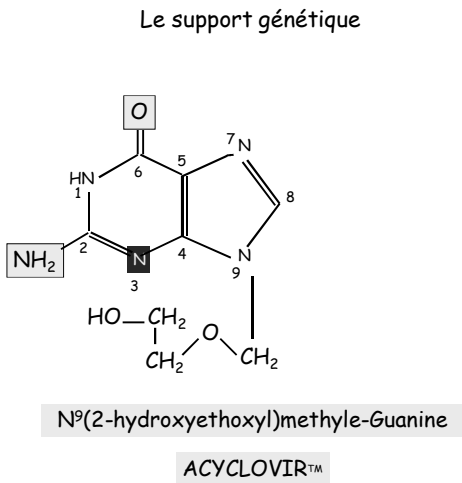
.....

.....

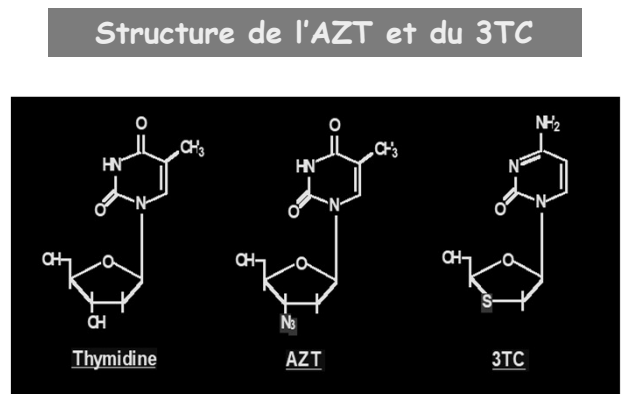
.....

.....

.....

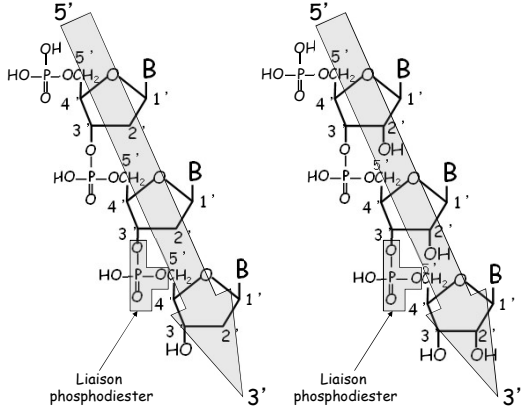


35

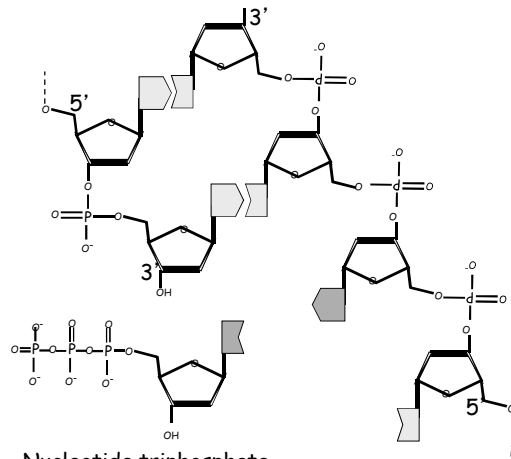


36

Le support génétique

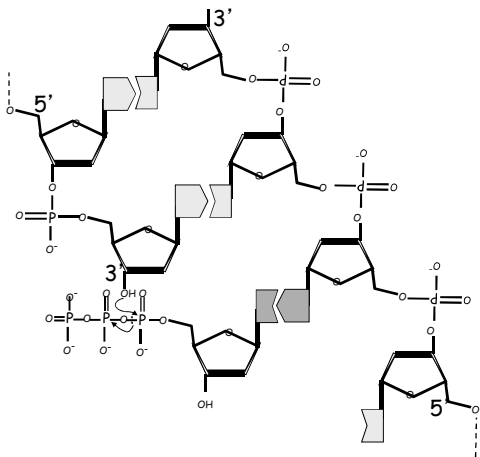
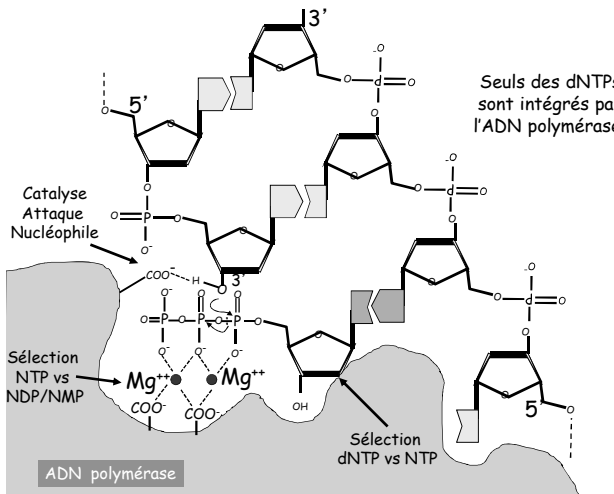


43

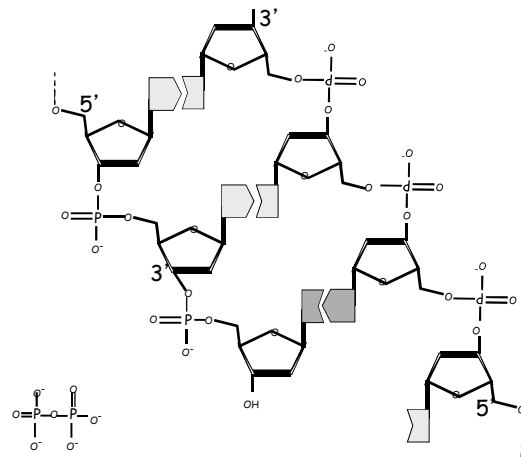


Nucleotide triphosphate

44

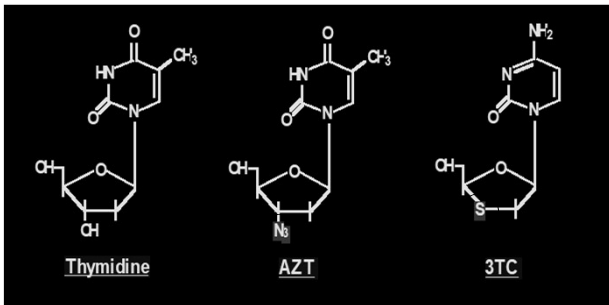


47

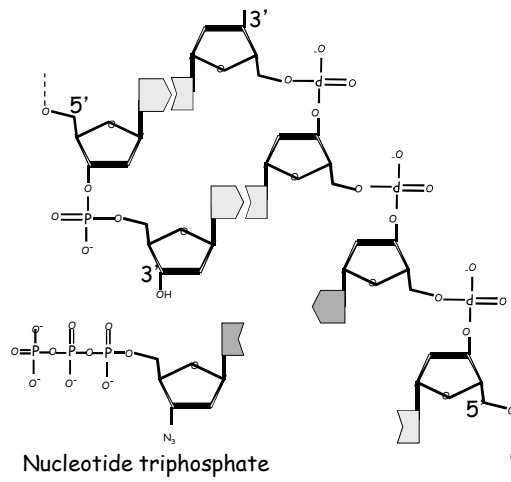


48

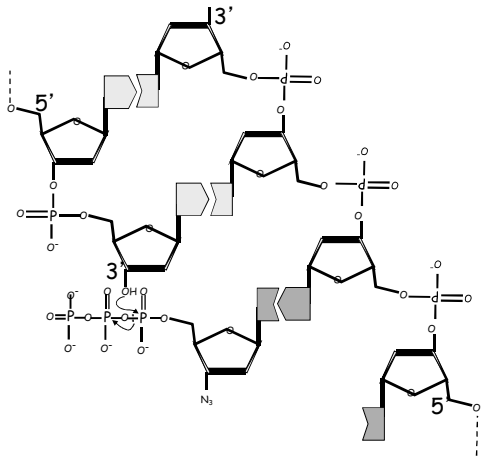
Structure de l'AZT et du 3TC



49



50



51

.....

.....

.....

.....

.....

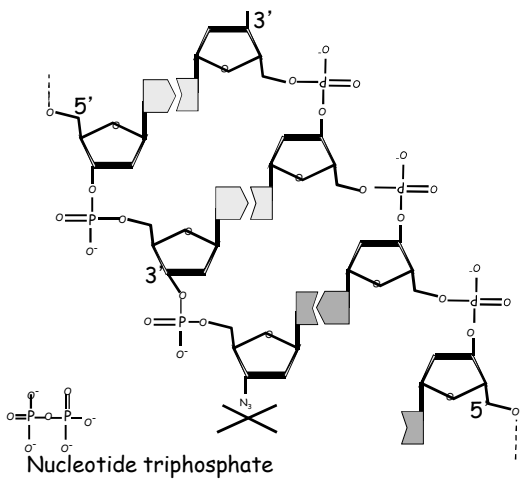
.....

.....

.....

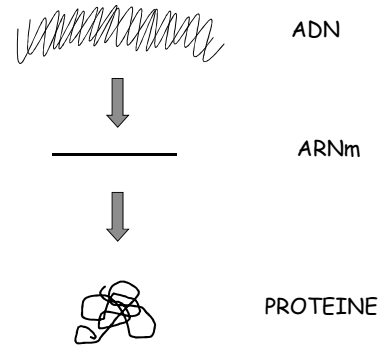
.....

.....



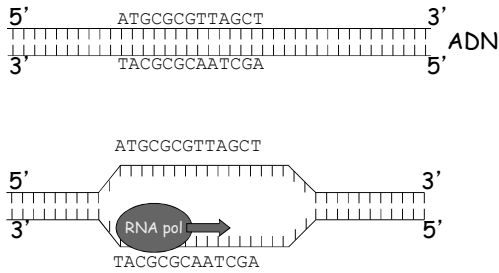
53

De l'ADN aux protéines

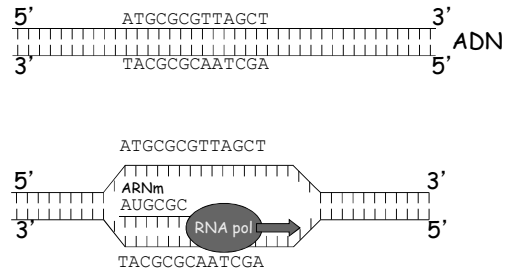


54

La transmission de l'information génétique
De la transcription....



La transmission de l'information génétique
De la transcription....

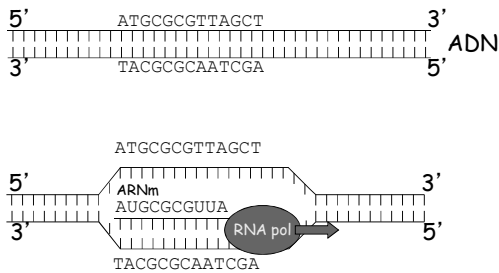


55

Mécanisme de synthèse des ARNs identique
à celui de la synthèse des ADNs

56

La transmission de l'information génétique
De la transcription....



57

.....

.....

.....

.....

.....

.....

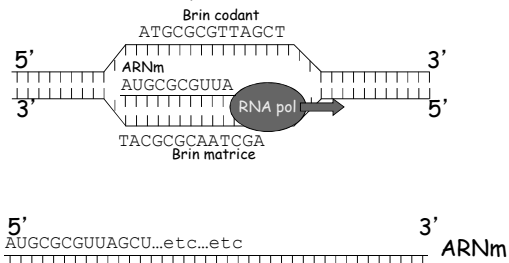
.....

.....

.....

.....

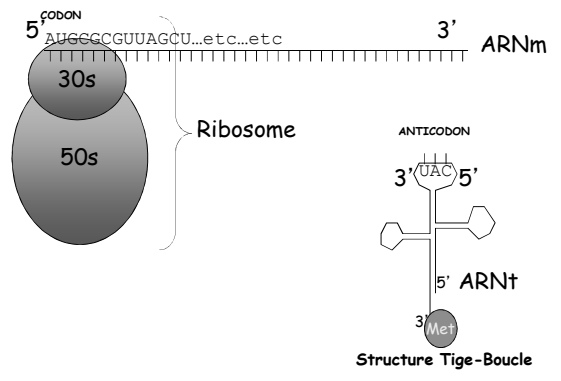
La transmission de l'information génétique
De la transcription....



Vitesse de 35 à 70 nucléotides par seconde

59

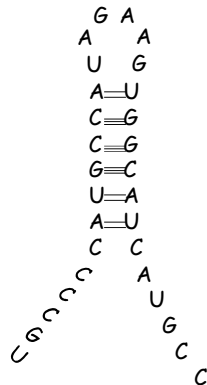
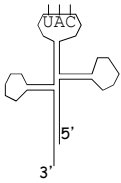
La transmission de l'information génétique
De la transcription... à la traduction.



60

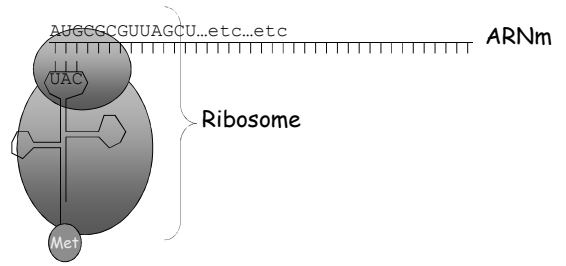
Formation de structures tige-boucle

UGCCCCAUGCCAUAGAAAGUGGCAUCAUGCC



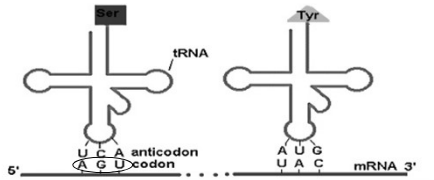
61

La traduction



62

Le code génétique



		2nd base in codon					
		U	C	A	G		
1st base in codon	U	Phe Phe Leu	Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP	Cys Cys STOP	U C A	G
	C	Leu Leu Leu	Pro Pro Pro	His His Gln	Arg Arg Arg	U C A	G
	A	Ile Ile Met	Thr Thr Thr	Asn Asn Lys	Ser Ser Arg	U C A	G
	G	Val Val Val	Ala Ala Ala	Asp Asp Glu	Gly Gly Gly	U C A	G

63

.....

.....

.....

.....

.....

.....

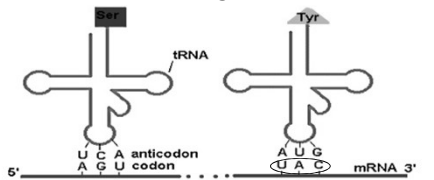
.....

.....

.....

.....

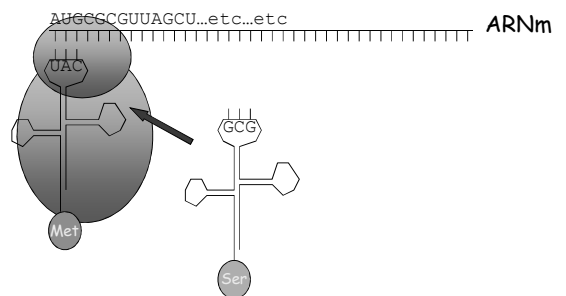
Le code génétique



		2nd base in codon					
		U	C	A	G		
1st base in codon	U	Phe Phe Leu	Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP	Cys Cys STOP	U C A	G
	C	Leu Leu Leu	Pro Pro Pro	His His Gln	Arg Arg Arg	U C A	G
	A	Ile Ile Met	Thr Thr Thr	Asn Asn Lys	Ser Ser Arg	U C A	G
	G	Val Val Val	Ala Ala Ala	Asp Asp Glu	Gly Gly Gly	U C A	G

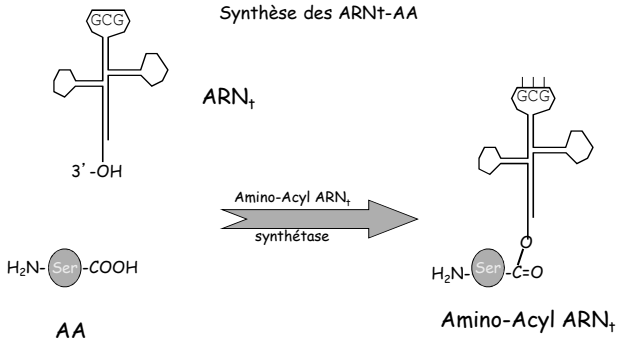
65

La traduction



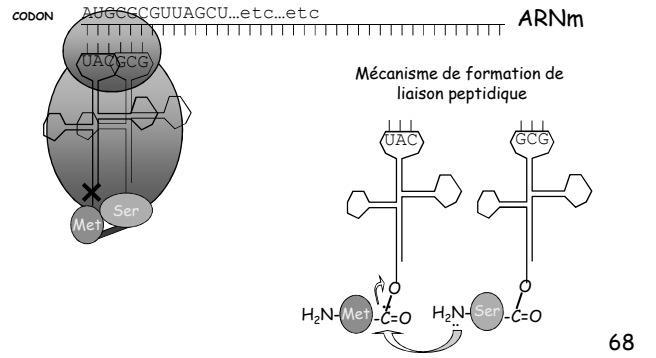
66

La traduction



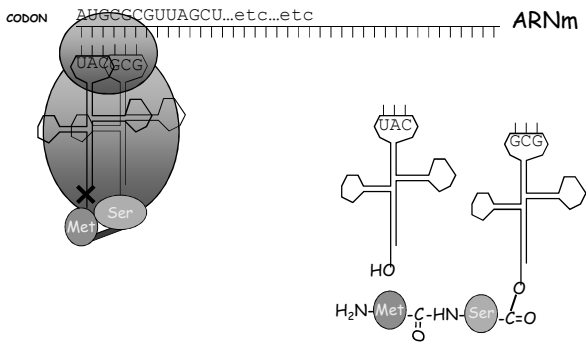
67

La traduction



68

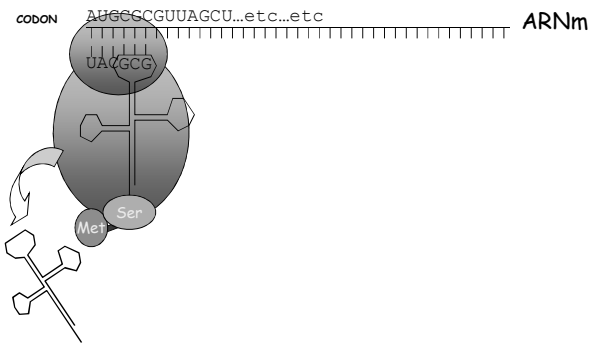
La traduction



69

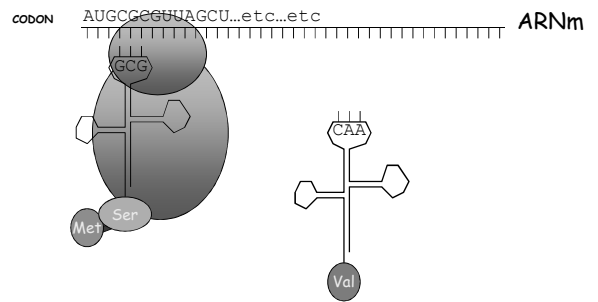


La traduction



71

La traduction



72

Protéines et Acides Aminés

Environ 300 acides aminés répertoriés...

Mais seulement 20 constituent les protéines
virales,
bactériennes,
végétales
et animales

20 acides aminés
Nombre de peptides de 10 AA formés
 20^{10} ; soit 10 240 milliards,
Soit environ 10^{13} peptides différents

79

Définition des niveaux d'organisation des protéines

STRUCTURE PRIMAIRE

Structure peptidique covalente

STRUCTURE SECONDAIRE

Arrangement spatial de segments peptidiques

STRUCTURE TERTIAIRE

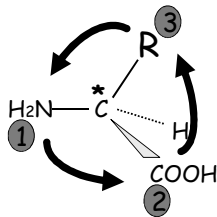
Forme globale dans l'espace tridimensionnel
d'une unité covalente indivisible

STRUCTURE QUATERNAIRE

Association de plusieurs unités protéiques

80

...un carbone asymétrique...



de configuration naturelle "s"
ou L-acide aminé
en représentation de Fisher

81

.....

.....

.....

.....

.....

.....

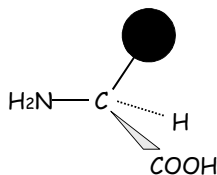
.....

.....

.....

.....

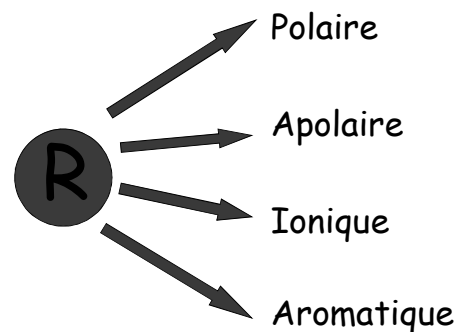
...et une chaîne latérale.



● est propre à chacun des Acides Aminés (AA)

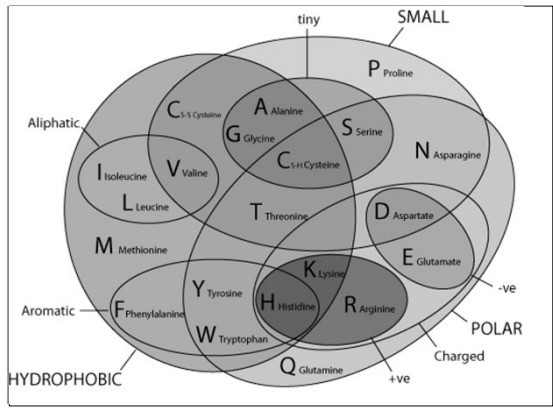
83

Nature de la chaîne latérale.



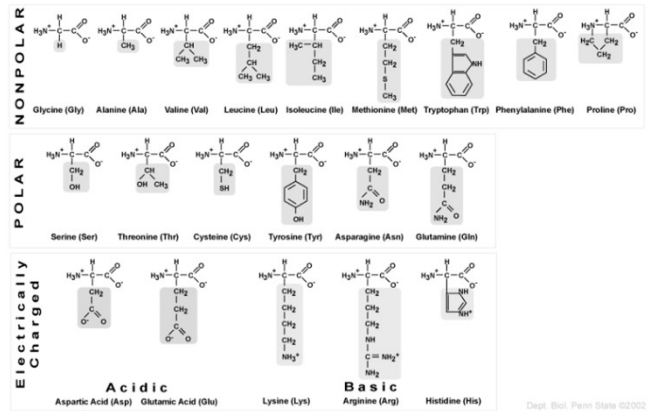
84

Les chaînes latérales des acides aminés:



85

Les chaînes latérales des acides aminés:



Dept. Biol. Penn State 02/02

86

Les chaînes latérales des acides aminés:

Asp	D	Aspartic acid	Ile	I	Isoleucine
Thr	T	Threonine	Leu	L	Leucine
Ser	S	Serine	Tyr	Y	Tyrosine
Glu	E	Glutamic acid	Phe	F	Phenylalanine
Pro	P	Proline	His	H	Histidine
Gly	G	Glycine	Lys	K	Lysine
Ala	A	Alanine	Arg	R	Arginine
Cys	C	Cysteine	Trp	W	Tryptophan
Val	V	Valine	Gln	Q	Glutamine
Met	M	Methionine	ASN	N	Asparagine

87

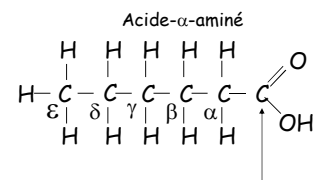
Les chaînes latérales des acides aminés:

Nom			Volume Å ³
Glycine	Gly	G	48
Alanine	Ala	A	67
Serine	Ser	S	73
Cysteine	Cys	C	86
Proline	Pro	P	90
Aspartate	Asp	D	91
Threonine	Thr	T	93
Asparagine	Asn	N	96
Valine	Val	V	105
Glutamique	Glu	E	109
Glutamine	Gln	Q	114
Histidine	His	H	118
Leucine	Leu	L	124
Isoleucine	Ile	I	124
Methionine	Met	M	124
Phenylalanine	Phe	F	135
Lysine	Lys	K	135
Tyrosine	Tyr	Y	141
Arginine	Arg	R	148
Tryptophane	Trp	W	163

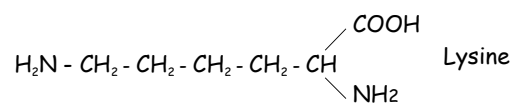
89

Les chaînes latérales des acides aminés:

Nomenclature

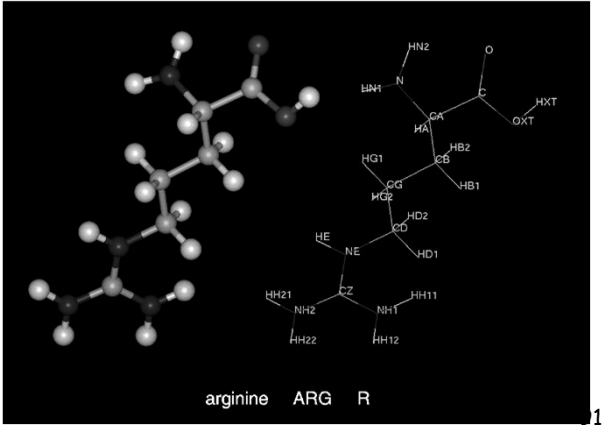


Position par rapport au C n° 1



90

Nomenclature



Diversité séquentielle des protéines

Pour une protéine de 100 résidus
 => 20^{100} séquences différentes

$20^{100} = 1,27 \times 10^{130}$
 1,27 milliards de milliards de milliards...encore 11 fois !!!
 on ne trouve dans la nature qu'une faible fraction de protéines possibles.

Ces différences séquentielles impliquent des caractéristiques physico-chimiques très diverses

AA essentiels chez l'homme

Met	Mets
Leu	le (dans la)
Val	va-
Lys	lise,
Ile	il
Phe	fait
Trp	trop
(His) semi essentiel, requis chez le nourrisson	d'his-
Thr	toire
(Arg) semi essentiel, requis chez le nourrisson	Argghhh !!!

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

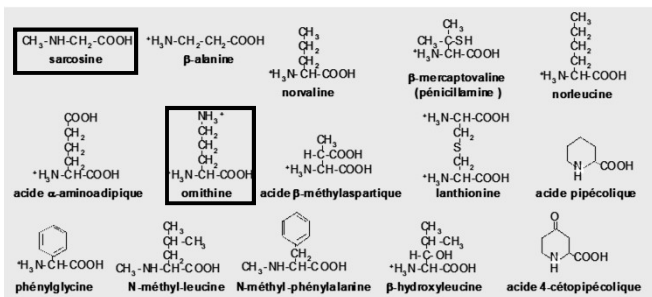
.....

.....

.....

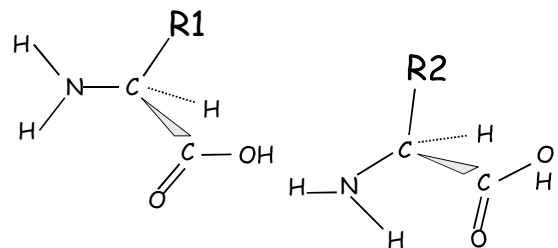
.....

On retrouve dans la nature des acides aminés aux structures beaucoup plus variées mais qui ne sont pas incorporés dans des protéines.

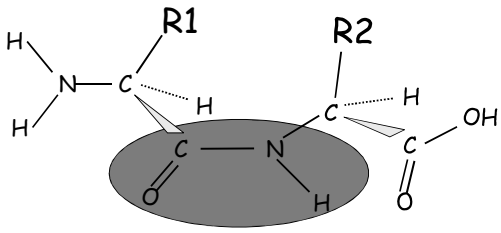


On retrouve également beaucoup d'acides aminés de la série D.

La liaison peptidique



La liaison peptidique

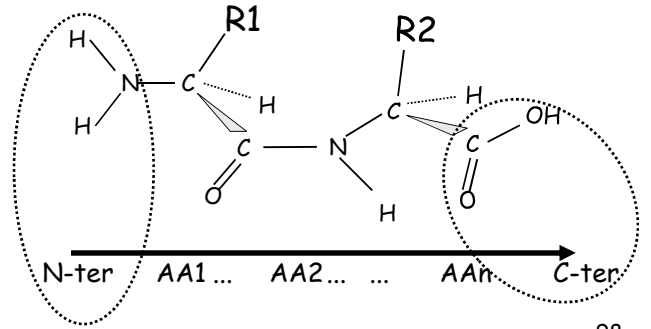


Une liaison de type amide

97

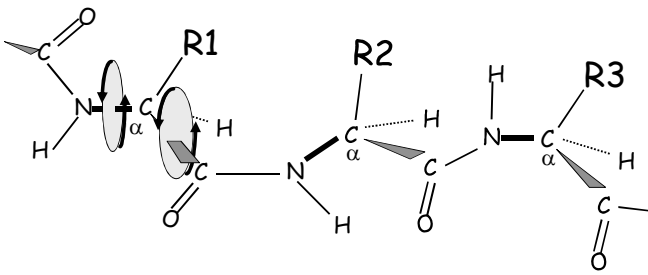
L' enchaînement peptidique

Par convention, l' écriture se fait du N-ter au C-ter



98

L' enchaînement peptidique



99

.....

.....

.....

.....

.....

.....

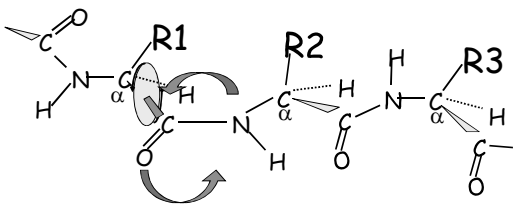
.....

.....

.....

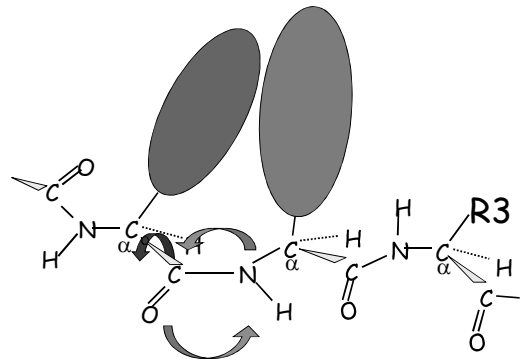
.....

L' enchaînement peptidique



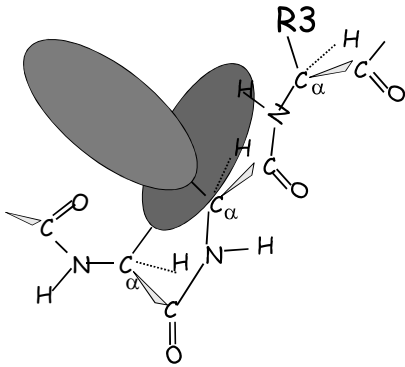
101

L' enchaînement peptidique

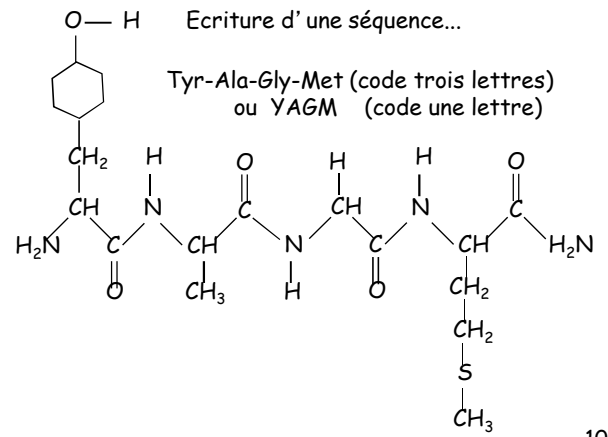


102

L'enchaînement peptidique

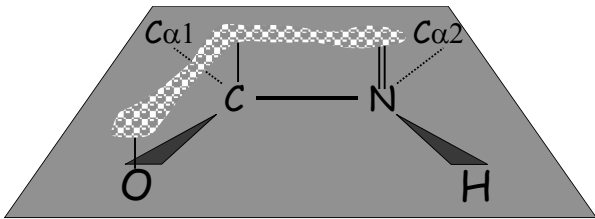


103



104

Le plan de la liaison peptidique



105

.....

.....

.....

.....

.....

.....

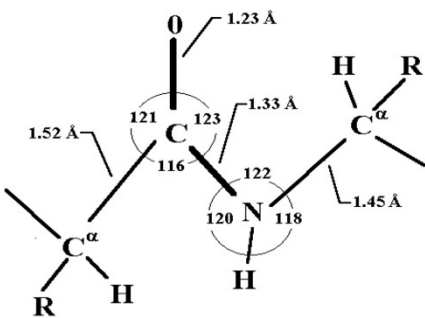
.....

.....

.....

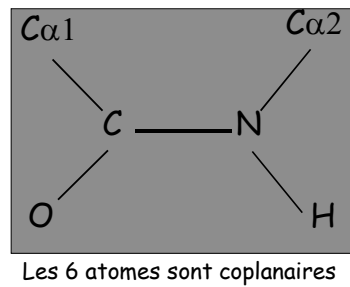
.....

Le plan de la liaison peptidique



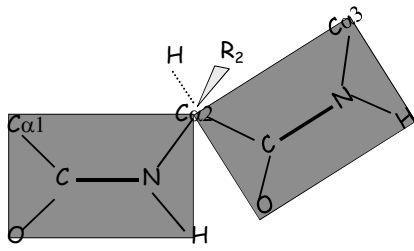
107

Le plan de la liaison peptidique



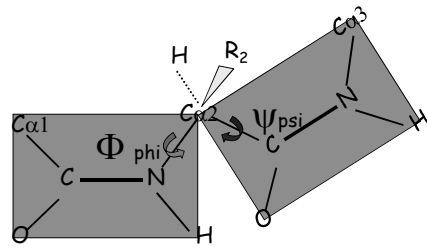
108

Le plan de la liaison peptidique



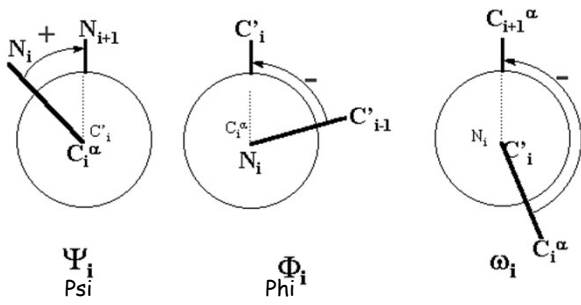
109

Le plan de la liaison peptidique



110

Le plan de la liaison peptidique

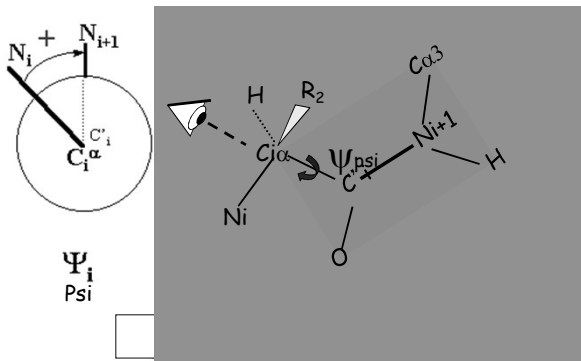


Trois exemples de valeurs des angles dièdres
(les atomes situés de mière sont en caractères plus petits)

111

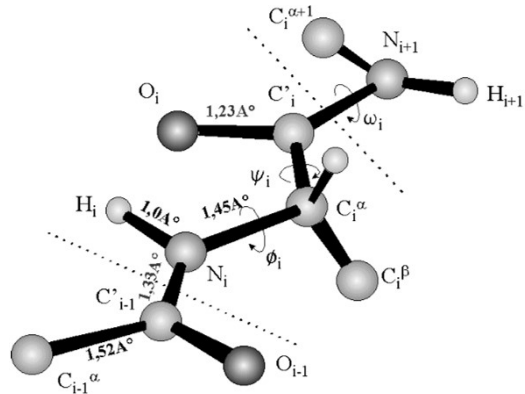


Le plan de la liaison peptidique



113

Le plan de la liaison peptidique



114