

Structure tertiaire et quaternaire

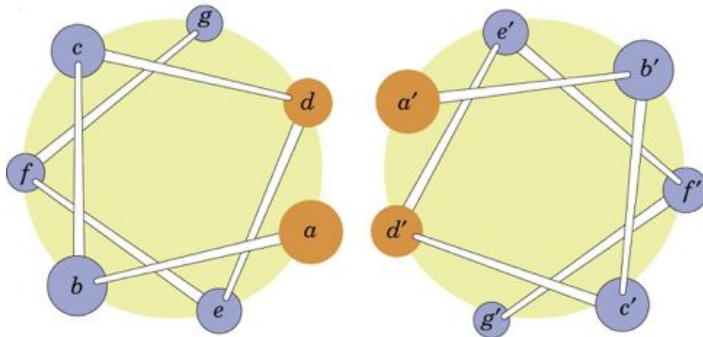
Concept clé 1:

- L'effet hydrophobe dans les protéines globulaires stabilise et forme la structure native.

Concepté clé 2:

	Protéines fibreuses	Protéines globulaires
Structures	<ul style="list-style-type: none">• Forme allongé• Secondaires spécifiques	<ul style="list-style-type: none">• Tertiaire spécifiques• Forme sphéroïdale• Ressemble aux micelles
Applications	<ul style="list-style-type: none">• Peau, cellules	<ul style="list-style-type: none">• Fonctions enzymatiques, transport, structurales
Propriétés	<ul style="list-style-type: none">• Insoluble dans l'eau• Acides aminés moins diversifiés• Moins d'acides aminés hydrophobes• Plus rigide	<ul style="list-style-type: none">• Soluble dans l'eau• Coeur hydrophobe• Surface hydrophile
Exemples	<ul style="list-style-type: none">• Kératine-alpha globulaire, fibroïnes, collagène	<ul style="list-style-type: none">• Myoglobine, hémoglobine

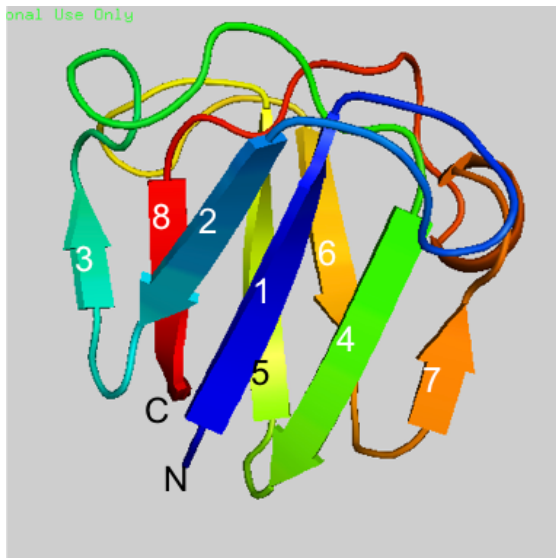
Intéractions hélicoidales: superhélice



*Au centre, résidus aliphatiques hydrophobes tels la leucine (a, a', d, d')

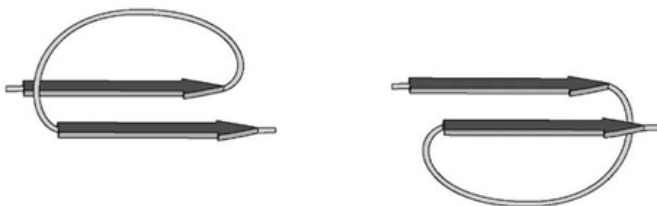
*Aux extrémités, contributions d'interactions ioniques (e, e', g, g')

Deux motifs clés grecs forment un tonneau



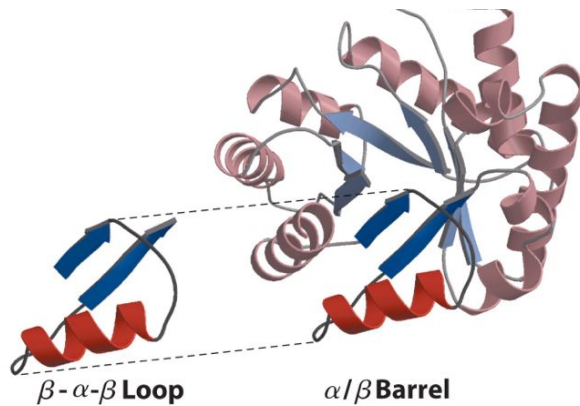
Motifs fréquemment rencontrés dans la structure tertiaire

Brins- β connectés par une boucle



- a) Connexion main droite
- b) Connexion main gauche (rare)

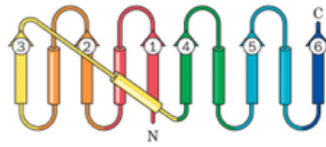
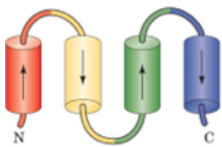
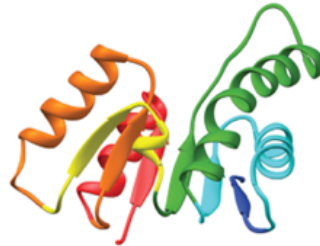
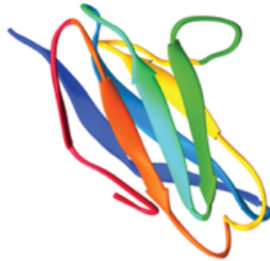
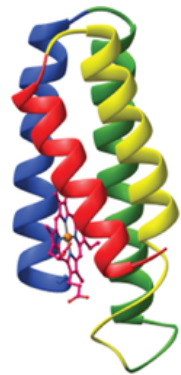
***Des petits motifs répétés peuvent créer de grands motifs**



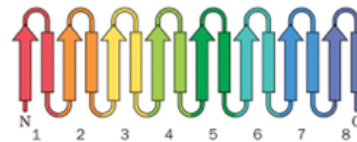
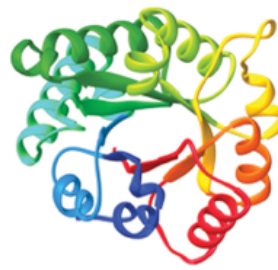
5 classes de domaines protéiques:

- 1) Tout ou principalement α
- 2) Tout ou principalement β
- 3) Mixte α/β (domaine alternant des structures α et β): avec feuillet- β principalement parallèle
- 4) Mixte $\alpha+\beta$ (domaine α et β indépendant): avec feuillet- β principalement antiparallèle
- 5) Sans ou avec peu de structures secondaires

Exemples de plis:



(a) Based on X-ray structures by (a) F. Scott Matthews, Washington University School of Medicine; (b) Roberto Poljak, The Johns Hopkins School of Medicine; and (c) Michael Rossmann, Purdue University. PDBids (a) 256B, (b) 7FAB, and (c) 6LDH.



(a) Based on X-ray structures by (a) T. Alwyn Jones, Biomedical Center, Uppsala, Sweden; (b) Patrick Van Roey, New York State Department of Health, Albany, New York; and (c) David Phillips, Oxford University, Oxford, U.K. PDBids (a) 1RBP, (b) 1PNG, and (c) 1TIM.

Domaine protéique

- Unité structural autonome
- Impliqués dans les voies de signalisation cellulaire
- Exemple: domaine SH3
- Capable de repliement intrinsèque

- SH3 est dans 300 protéines humaines
- Reconnaît des séquences riches en proline présente dans la structure primaire de leurs partenaires d'interactions
- On peut avoir une protéine à deux domaines 3D (ex. glycéraldéhyde-3-P déshydrogénase)

Périodicité des structures secondaires

- Le nombre de résidus par tour est constant dans une structure secondaire
- Ceci a un impact sur la répartition des résidus hydrophobes et leurs fréquences
- Les résidus hydrophobes ont tendance à s'aligner sur le même côté
- Exemple (hémoglobine): les résidus hydrophobes sont espacés de 3-4 résidus. Comme il y a 4 résidus par tour, les résidus hydrophobes sont alignés du même côté de l'hélice.

Réaction de repliement:

- Pour la plupart des protéines, elle ne requiert pas de l'énergie
- Formation de liens non-covalents entre les AA
- Pelote aléatoire = entropie conformationnelle élevée
- Structure native = enfouissement des chaînes latérales hydrophobes, interactions entre acides aminés
- Repliement-Dépliement est coopératif

Thermodynamique du repliement des protéines

- Interaction entre les AA et enfouissement des chaînes latérales
- L'hydrophobicité des chaînes latérales varient de très hydrophobes à très hydrophiles.
- Pour replier une protéine, il faut qu'il y ait une perte d'entropie conformationnelle. (Delta G augmente)
- L'entropie due à l'effet hydrophobe à l'intérieur de la structure native augmente l'entropie stabilisatrice. (Delta G diminue)

L'effet hydrophobe est crucial au repliement des protéines

- Le cœur hydrophobe des protéines globulaires comprend des chaînes latérales hydrophobes d'acides aminés enfouies.

- La surface des protéines globulaires comprend des chaînes latérales d'acides aminés hydrophiles car elle est exposé à l'eau.

Exception : Protéines dans les membranes

- Ex. Récepteur de l'acétylcholine
- Canal comprend des chaînes latérales hydrophiles pour permettre les passages des ions polaires
- Chaînes latérales hydrophobes sont à l'extérieur car elles interagissent avec les queue hydrophobes des phospholipides.

Cinétique de repliement:

- Certaines petites protéines semblent se replier selon un mécanisme deux-états ou seulement l'état déplié/dénaturé et l'état natif sont détectables.
- Plusieurs protéines se replient via un mécanisme plus complexe (trois-états ou multi-états) avec la formation d'espèces intermédiaires métastables quasi-obligatoires ou non sur la voie de repliement ou hors de la voie de repliement ("on-" ou "off-pathway").
- Les premières se replieront de manière autonome souvent plus rapidement et plus efficacement que les secondes, bien que certaines protéines avec des intermédiaires forment leur structure native très bien.
- **La fonction des protéines dépend de la formation d'une structure native.** Lors de la réalisation d'une expérience, on doit s'assurer que les conditions expérimentales choisies correspondent à des conditions où la protéine d'intérêt est dans son état natif et est capable de fonctionner.

La dénaturation des protéines

- Signifie la perte de la structure native (primaire, secondaire, etc) et de la fonction d'une protéine.
- Conséquence pour les protéine globulaire: chaînes latérales ne sont plus enfouies dans le coeur hydrophobe
- Conséquence (température élevée, solvant, pH): aggrégation et précipitations des chaînes polypeptidiques dénaturés
- Sels chaotrope (l'urée, le chlorure de guanidinium et l'isothiocyanate de guanidinium) et détergents dénaturent les protéines tout en les maintenant en solution

- Les sels chaotropes brisent de manière coopérative les structures secondaires, tertiaires et quaternaires. Ceci est une propriété importante des structures natives.

Rôles des ponts disulfures dans la stabilité

- Certaines protéines sont stabilisées par des ponts disulfures
- Ceux-ci sont formés dans des conditions oxydantes
- Surtout présentes dans les protéines excrétées par les eucaryotes
- L'information nécessaire au repliement des protéines se trouve dans la structure primaire

*Les chaperons aident au repliement des protéines dans leur structure native

Repliement défectueux des protéines pathogéniques

Il y a un continuum dans l'espace conformationnel entre les trajectoires menant à l'**état natif** et celles menant à ces **autres états oligomériques**, incluant ceux qui sont **pathogéniques**.

La plupart des protéines forment des agrégats informés (désorganisés).

Les agrégats organisés (amyloïdes), en quelque sorte d'énormes polymères de séquences répétées sont le propre des maladies dégénératives.

La structure agrégée est drastiquement différente de la structure native en terme de structure

Structure quaternaire

- Elles ont différents types de symétrie
- Elles sont stabilisées par les mêmes liaisons non-covalentes présentes dans les structures tertiaires
- Peut former des dimères, trimères, etc
- On peut avoir des monomères identiques dans les complexes (homomères) ou différents (hétéromères)
- **Il y a deux types de structure quaternaires:**

Facultative à la stabilisation de la structure native et joue un rôle plutôt fonctionnel:
formation de complexe enzymatique ou de signalisation cellulaire

Obligatoire à la stabilisation de la structure native; dans ce cas la structure tertiaire et la
structure quaternaire sont quasiment indissociables

Exemple (obligatoire): La structure quaternaire
de la β -galactosidase



Domaine liant ras de Raf
en complexe avec Rap1a (double mutant mimant h-Ras)
- Structure quaternaire fonctionnelle