

QuinteSciences

La structure des protéines

**Jeannine Yon-Kahn, Guy Hervé
et Jean-Luc Popot**

La structure des protéines

Jeannine Yon-Kahn

Guy Hervé

Jean-Luc Popot

 edp sciences

Remerciements

Les auteurs remercient bien vivement David Perahia, Florence Lederer et Liliane Mouawad pour avoir lu attentivement cet ouvrage et pour leurs suggestions constructives, ainsi qu'Annie Rousselet et Fabrice Giusti pour leur aide compétente pour la préparation de certaines figures et le Professeur Jean Bornarel pour ses encouragements à le publier. Les auteurs souhaitent également remercier Sophie Hosotte pour le soin et la compétence avec lesquels elle a assuré l'ordonnancement et la présentation de cet ouvrage.

Illustrations de couverture : Composition graphique à partir d'une structure obtenue en cryo-microscopie électronique du complexe cyanobactérien KaiCBA. Le complexe comporte six copies de la protéine KaiC (en bleu et vert), six de KaiB (en rose et violet) et douze de KaiA (en jaune et orange). En présence d'ATP, il oscille spontanément entre états assemblés et désassemblés avec une période d'environ 24 h, déterminant le cycle circadien de la bactérie. D'après Snijder et al., *Science* 355: 1181-1184, 2017; reproduit avec la permission de AAAS, copyright (2019).

Imprimé en France

ISBN : 978-2-7598-2242-3

ISBN : 978-2-7598-2243-0

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du code pénal.

© EDP Sciences 2019

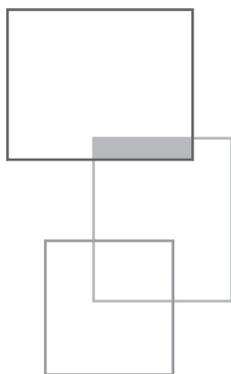


Table des matières

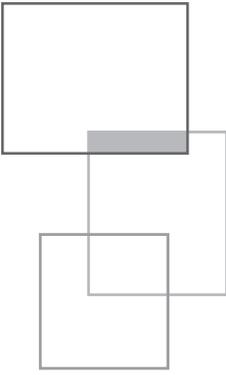
Introduction	1
Chapitre 1 • Les acides aminés, motifs élémentaires	3
1.1 Identification	3
1.1.1 Asymétrie structurale	6
1.2 Propriétés optiques	7
1.2.1 Absorption de la lumière	7
1.2.2 Fluorescence	8
1.2.3 Propriétés rotatoires	9
1.3 Propriétés ioniques	10
1.4 Modifications chimiques du groupe aminé	11
1.4.1 Réactions d'addition sur une double liaison	15
1.4.2 Attaque par un réactif électrophile	16
1.5 Modifications chimiques du groupe carboxyle	16
1.6 Modifications chimiques des chaînes latérales	17
1.6.1 Groupes α -aminés et β -carboxyliques	17
1.6.2 Histidine	18
1.6.3 Sérine et thréonine	20
1.6.4 Tyrosine	20
1.6.5 Cytéine	22
1.6.6 Méthionine	26

1.6.7	Arginine	26
1.6.8	Tryptophane	26
1.7	Techniques de séparation des acides aminés	27
1.7.1	Électrophorèse	27
1.7.2	Chromatographie	27
Chapitre 2	• La structure primaire des protéines	31
2.1	Définition	31
2.2	Détermination de la structure primaire des protéines	32
2.2.1	Avancées historiques	32
2.2.2	Principes des méthodes de détermination des séquences protéiques	35
2.2.3	Spectrométrie de masse	35
2.3	Composition globale des protéines en acides aminés	36
2.4	Étude des alignements de séquences : taxonomie des protéines	37
2.5	Synthèse peptidique	37
Chapitre 3	• La structure secondaire	41
3.1	Définition	41
3.2	Conformations du squelette peptidique	43
3.2.1	Hélices	45
3.2.2	Déformation des hélices α	47
3.2.3	Structures β	47
3.2.4	Retournement de la chaîne : les virages	48
3.2.5	Autres structures régulières	49
3.2.6	Caractéristiques des structures non régulières	50
3.2.7	Méthodes d'étude des structures secondaires	50
3.3	Transformation des hélices α en structures β	52
Chapitre 4	• La structure supersecondaire	55
4.1	Définition	55
4.2	Association d'hélices α	55
4.3	Association de brins β	56
4.4	Interactions entre hélices α et segments β	58

4.5	Interactions entre hélices α ou brins β et segments dépourvus de structure régulière	62
4.6	Principaux motifs structuraux présents dans les protéines	62
Chapitre 5	• La structure tertiaire	67
5.1	Définition	67
5.2	Caractéristiques de la structure protéique	68
5.2.1	Absence de nœud dans la chaîne polypeptidique	68
5.2.2	Compacité des protéines globulaires	68
5.2.3	Les résidus hydrophobes ont tendance à se rassembler à l'intérieur de la protéine	68
5.2.4	Domaines structuraux	69
5.2.5	Protéines intrinsèquement non structurées	73
5.3	Classification des protéines basée sur la structure	73
5.4	Métalloprotéines	74
5.5	Méthodes de détermination des structures protéiques	75
5.5.1	Cristallographie aux rayons X	76
5.5.2	Résonance magnétique nucléaire	77
5.5.3	Microscopie électronique	77
Chapitre 6	• La structure quaternaire	79
6.1	Définition	79
6.2	Mode d'association des sous-unités	79
6.3	Protéines oligomériques possédant des sous-unités différentes	84
6.4	Assemblage de protéines	85
6.5	Méthodes d'étude des structures quaternaires	87
Chapitre 7	• Structure des protéines membranaires	89
7.1	Localisation et fonction des protéines membranaires	89
7.2	Environnement membranaire	93
7.2.1	Composition et organisation	93
7.3	Expression, extraction, purification et manipulation des protéines membranaires en solution aqueuse	98
7.3.1	Expression	98
7.3.2	Extraction	100

7.3.3	Instabilité des protéines membranaires en solution détergente et alternative aux détergents	102
7.4	Étude structurale des protéines membranaires	107
7.4.1	Microscopie électronique	107
7.4.2	Radiocristallographie	109
7.4.3	Résonance magnétique nucléaire	110
7.4.4	Autres approches fournissant des informations structurales	111
7.5	Structure des protéines membranaires	112
7.5.1	Mode d'association avec la membrane. Structure quaternaire. Supercomplexes	113
7.5.2	Structure secondaire et tertiaire des régions transmembranaires	120
7.5.2	Interactions stabilisantes. Cofacteurs. Lipides	122
Chapitre 8	• Énergétique conformationnelle	129
8.1	Interactions intramoléculaires résultant de facteurs intrinsèques à la protéine	130
8.1.1	Interactions non covalentes	130
8.1.2	Interactions covalentes : les ponts disulfure	134
8.2	Interactions intramoléculaires influencées par le solvant	135
8.2.1	Liaisons hydrogène	135
8.2.2	Interactions électrostatiques	139
8.3	Interactions intramoléculaires déterminées par le solvant	140
8.3.1	Structure de l'eau liquide	140
8.3.2	Interactions hydrophobes	141
8.3.3	Rôle des interactions hydrophobes dans la stabilisation de la structure protéique	142
8.3.4	Surface accessible	143
8.4	Interactions entre le solvant et les molécules protéiques	144
8.5	Énergie conformationnelle totale d'une protéine	147
Chapitre 9	• Formation de la structure tridimensionnelle : le repliement des protéines	149
9.1	Le postulat d'Anfinsen et le paradoxe de Levinthal	151
9.2	Chemins de repliement	151
9.2.1	Modèles de repliement	151
9.2.2	Détection et caractérisation des intermédiaires de repliement	153

9.2.3	La nouvelle vision du repliement : le paysage énergétique et l'entonnoir de repliement	154
9.3	Repliement des protéines dans l'environnement cellulaire	156
9.4	Repléments incorrects, agrégation et conséquences pathologiques	158
9.5	Repliement des protéines membranaires, <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>	163
9.5.1	Synthèse <i>in vivo</i>	164
9.5.2	Repliement <i>in vitro</i> des protéines membranaires	168
Chapitre 10	• Prédictions conformationnelles	173
10.1	Introduction	173
10.2	Problèmes rencontrés dans les calculs conformationnels	174
10.2.1	Le problème des multiminima	174
10.2.2	Le grand nombre d'interactions	174
10.2.3	L'effet de solvant	175
10.3	Prédictions de structures secondaires	175
10.4	Prédictions de la structure tertiaire	178
Chapitre 11	• Dynamique structurale	183
11.1	Différents types de mouvements dans les protéines	184
11.2	Preuves expérimentales des mouvements dans les protéines	184
11.3	Approches théoriques : la dynamique moléculaire	186
11.4	Autres méthodes	189
	Index	195
	Crédits photographiques	199



Introduction

Les protéines, molécules fonctionnelles, participent à toutes les activités biologiques. Elles assurent une grande variété de fonctions. La plupart d'entre elles possèdent une propriété élémentaire qui est la reconnaissance spécifique et la fixation de ligands. Parmi les protéines, les enzymes qui exercent une activité catalytique sont impliqués dans toutes les nombreuses étapes du métabolisme. Certaines protéines sont impliquées dans des mécanismes de transport ou la transduction de signaux. Ainsi l'hémoglobine a pour fonction la fixation et le transport de l'oxygène. Des protéines qui possèdent une fonction mécanique sont responsables de la contraction musculaire et de la motilité cellulaire. Des mécanismes aussi divers que ceux qui participent aux phénomènes de l'immunité ou de la vision mettent aussi en jeu des protéines.

La diversité des fonctions assurées par les protéines n'a d'égale que l'étonnante complexité de leur construction. Les acides aminés constituent le motif élémentaire de toutes les protéines. Associés par des liaisons peptidiques, leur agencement dans la chaîne polypeptidique détermine la structure et la spécificité fonctionnelle de l'édifice.

L'émergence de la connaissance des protéines remonte au XIX^e siècle avec les premières identifications des acides aminés. Au cours du temps, les progrès dans l'identification et la purification des protéines, puis la détermination de la séquence grâce aux développements des méthodes chimiques, enfin la résolution de leur structure tridimensionnelle qui permet l'introduction de méthodes physiques puissantes comme la cristallographie aux rayons X, la cryo-microscopie électronique et la résonance magnétique nucléaire ont conduit à une connaissance précise de ces molécules essentielles des organismes vivants. Les connaissances structurales résultent de la convergence d'un ensemble de méthodes relevant de la biologie, de la chimie et de la physique et plus récemment de l'informatique (Kessler & Ben-Tal, 2018). La Protein Data Bank comporte plus de 120 000 structures de protéines à haute résolution.

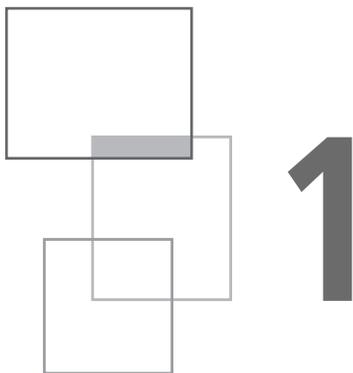
L'architecture des molécules protéiques se présente selon un ordre hiérarchique et montre plusieurs niveaux d'organisation. La structure primaire représente l'enchaînement séquentiel des acides aminés qui forment la chaîne polypeptidique. La structure secondaire désigne les éléments de structure régulière ou périodique. La structure supersecondaire résulte de l'interaction entre segments de structure secondaire. La structure tertiaire correspond à la conformation spatiale relativement compacte de la molécule et les protéines de grande taille peuvent comporter des domaines structuraux. La structure quaternaire est formée par l'association non covalente de plusieurs sous-unités identiques ou non. Ces structures ne sont pas figées. Elles sont animées de mouvements d'amplitude et de constantes de temps variées. Ces différents niveaux d'organisation seront abordés successivement.

En plus de ces connaissances fondamentales, le présent ouvrage introduit certains aspects nouveaux. C'est d'abord le cas du chapitre 1 dans lequel les réactions chimiques impliquant les chaînes latérales des acides aminés, si utiles aux chimistes des protéines et aux enzymologistes, font l'objet d'une présentation détaillée, car jusqu'ici cette information était dispersée dans la littérature, et de ce fait, difficilement accessible. Par ailleurs, les progrès considérables de ces dernières années en ce qui concerne la spécificité structurale et fonctionnelle des protéines membranaires justifient qu'un long chapitre leur soit consacré. La résolution de leur structure a nécessité le développement d'un mode de pensée et de technologies spécifiques. Du point de vue méthodologique, le développement de la RMN du solide et le développement de nouveaux logiciels pour l'exploration de la dynamique moléculaire sont également pris en compte. Enfin, lorsqu'il y a lieu, le développement historique de l'établissement de certains concepts fondamentaux est présenté.

Dans cet ouvrage, la structure des protéines est présentée dans sa dimension spatio-temporelle. La seule dimension spatiale risquait de faire apparaître les molécules protéiques comme des objets rigides. La dimension temporelle intervient dans les événements qui conduisent à la formation de la structure protéique et à la dynamique interne des molécules qui permet l'expression de leurs propriétés fonctionnelles.

Bibliographie

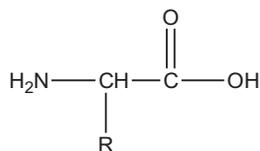
Kessler, A. & Ben-Tal, N. (2018) *Introduction to Proteins: Structure, Function and Motion*. Chapman and Hall/CRC.



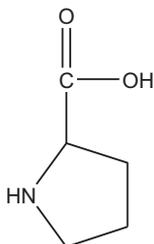
Les acides aminés, motifs élémentaires

1.1 Identification

Les protéines sont constituées d'un enchaînement d'acides aminés qui diffèrent par leur chaîne latérale. Les acides aminés ont pour formule générale :



Ils comportent un groupe aminé NH_2 et un groupe carboxylique COOH ainsi qu'une chaîne latérale R qui spécifie les différents acides aminés. L'atome de carbone central, le C^α , est lié aux groupes aminé et carboxyle. La proline fait exception, c'est un acide aminé dans lequel le groupement aminé est engagé dans une liaison covalente avec la chaîne latérale. Sa formule est la suivante :



La structure des protéines

Il existe vingt-deux acides aminés naturels qui sont codés par les triplets des nucléotides des gènes. Dans les premiers temps de la biologie moléculaire, seuls les vingt premiers acides aminés étaient connus. Deux autres acides aminés plus rares, la sélénocystéine et la pyrrolysine, ont été identifiés par la suite. Ainsi que le montre la figure 1.1, un alphabet à quatre lettres, les bases qui constituent les acides nucléiques, spécifient les vingt-deux acides aminés naturels.

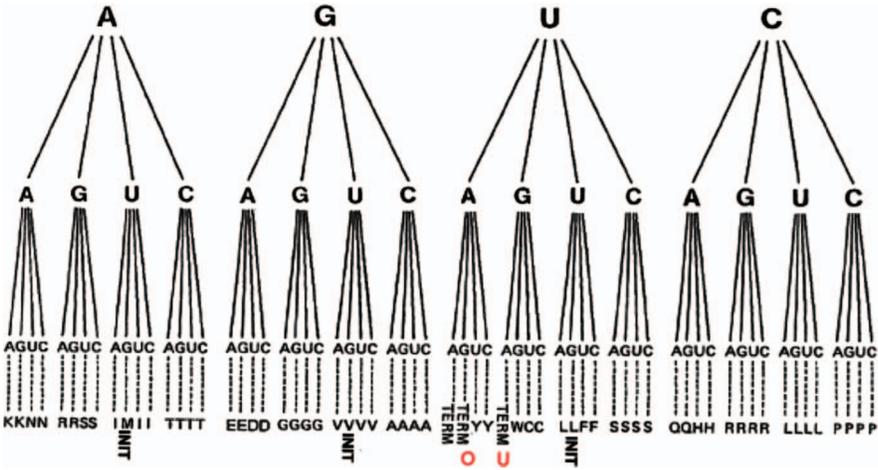


Figure 1.1 Le code génétique. Dans l'ARN messager, les quatre bases (A adénine, G guanine, U uracile et C cytosine) spécifient les codons triplets. INIT et TERM indiquent les codons d'initiation et de terminaison, respectivement ; O et U sont la pyrrolysine et la sélénocystéine respectivement.

Les différents acides aminés furent découverts entre 1805 et 1920. L'asparagine fut isolée en 1805 par Robiquet et Vauquelin à partir de jus d'asperges ; la leucine par Proust en 1818, et la glycine par Braconnet en 1820 à partir d'un hydrolysate de déchets animaux. En 1846, Liebig obtint la tyrosine. La glutamine fut isolée en 1866 à partir de gluten de blé, l'arginine et l'histidine en 1886. La lysine fut obtenue par Drechsel en 1899 à partir de la caséine. La proline et l'hydroxyproline furent identifiées par E. Fischer en 1901, l'isoleucine par Erlich en 1904. La méthionine fut isolée en 1921. La phénylalanine et le tryptophane furent ensuite identifiés. En 1986, la sélénocystéine codée par le codon de terminaison UGA a été découverte. Seules quelques protéines ont une sélénocystéine dans leur séquence. La pyrrolysine, 22^e acide aminé, fut identifiée en 2002 au site actif d'une méthyl transférase d'une archée ; elle est codée par un autre codon de terminaison UAG.

Les structures des acides aminés sont présentées sur la figure 1.2.

Le tableau 1.1 ci-après donne la liste des acides aminés naturels avec leurs codes à trois lettres et à une lettre.

1. Les acides aminés, motifs élémentaires

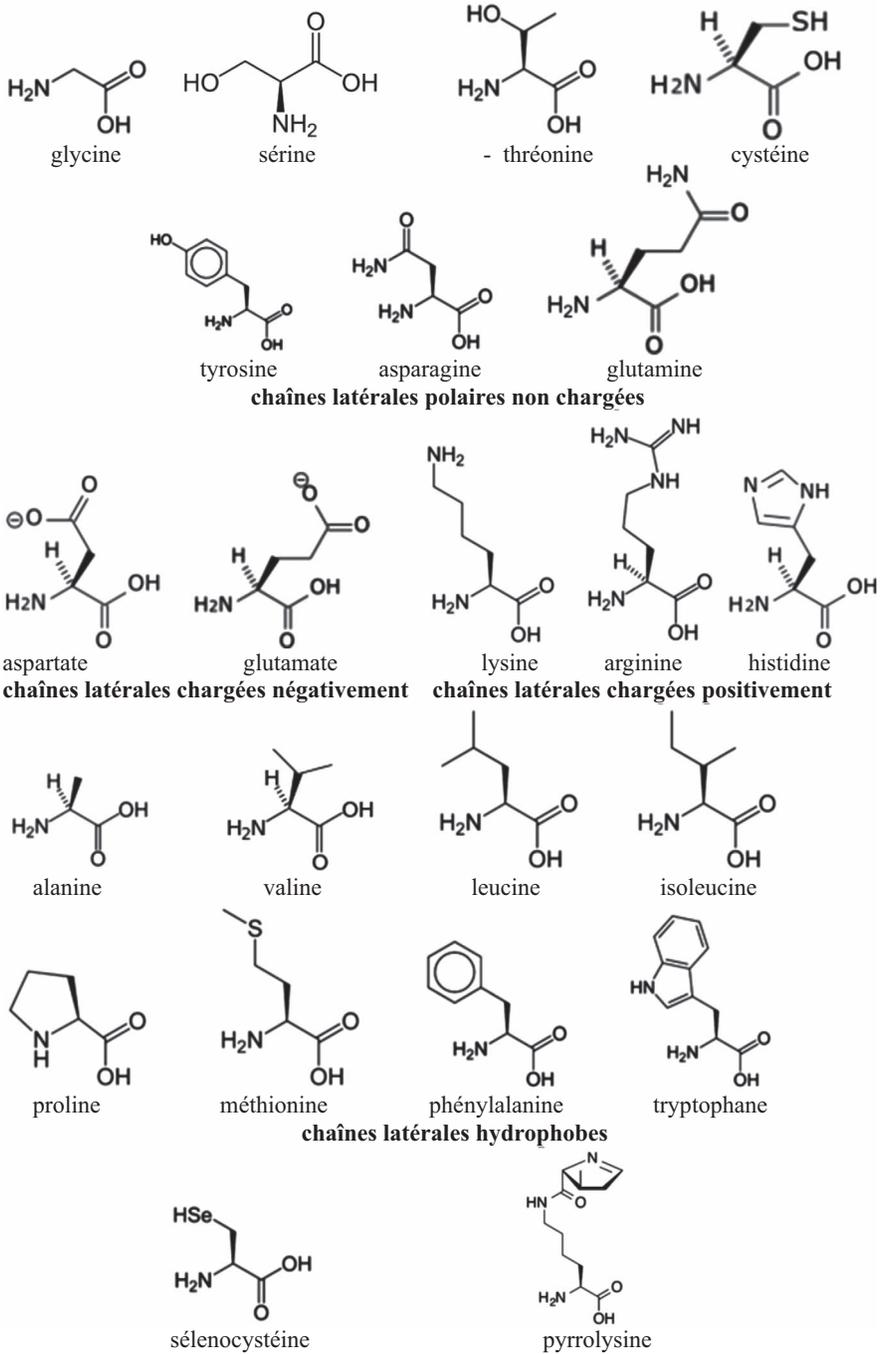


Figure 1.2 Les acides aminés naturels.

Tableau 1.1 Liste des acides aminés avec leurs codes.

Acide aminé	Code à trois lettres	Code à une lettre	Acide aminé	Code à trois lettres	Code à une lettre
Alanine	Ala	A	Lysine	Lys	K
Arginine	Arg	R	Méthionine	Met	M
Asparagine	Asn	N	Phénylalanine	Phe	F
Aspartate	Asp	D	Proline	Pro	P
Cystéine	Cys	C	Pyrrolysine	Pyl	O
Glutamate	Glu	E	Sérine	Ser	S
Glutamine	Gln	Q	Sélocystéine	Sec	U
Glycine	Gly	G	Thréonine	Thr	T
Histidine	His	H	Tryptophane	Trp	W
Isoleucine	Ile	I	Tyrosine	Tyr	Y
Leucine	Leu	L	Valine	Val	V

1.1.1 Asymétrie structurale

Comme la plupart des molécules biologiques, les acides aminés sont asymétriques. À l'exception de la glycine qui porte deux atomes d'hydrogène sur le carbone α ($R=H$), les acides aminés naturels existent sous la configuration L.

Les deux énantiomères L et D sont représentés sur la figure 1.4.

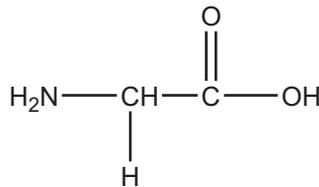


Figure 1.3 Structure de la glycine.

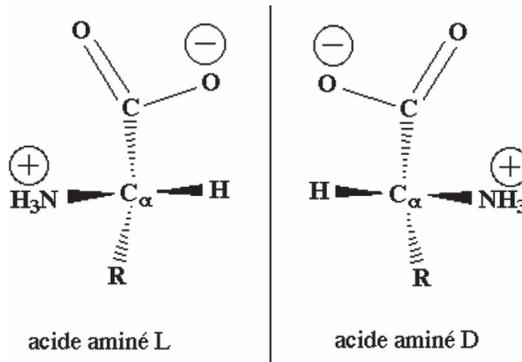


Figure 1.4 Configuration des acides aminés.

Il existe une règle simple pour reconnaître la configuration des acides aminés. Dans la configuration L, les trois groupes R, N et C apparaissent dans le sens des aiguilles d'une montre, et dans le sens opposé dans la configuration D. Ces deux conformations peuvent être distinguées par leurs propriétés rotatoires.

1.2 Propriétés optiques

1.2.1 Absorption de la lumière

Les acides aminés absorbent les rayons infrarouges par les groupes carboxyles et aminés et par les chaînes latérales. L'absorption du groupe carboxyle est à $5,9 \mu$; elle est déplacée à $6,3 \mu$ pour l'ion carboxylate. L'eau absorbant dans la zone des longueurs d'ondes utilisées, les mesures s'effectuent à l'état solide qui est la forme zwitterionique des acides aminés. Les fréquences caractéristiques se situent pour le groupe NH_3^+ à $3\,200 \text{ cm}^{-1}$; dans la région entre $1\,700$ et $1\,300 \text{ cm}^{-1}$, on trouve les fréquences correspondant à l'élongation symétrique et asymétrique du groupe COO^- , à la déformation du groupe NH_3^+ et du C^αH , et dans la région située entre $1\,300$ et 650 cm^{-1} , l'élongation de la liaison C-N et de la liaison C-C, ainsi que la déformation du COO^- .

Les acides aminés absorbent la lumière dans l'ultraviolet lointain ($\lambda < 190 \text{ nm}$). Ceux qui possèdent une chaîne latérale aromatique absorbent dans le proche ultraviolet entre 200 et 300 nm . C'est le cas du tryptophane, de la tyrosine et de la phénylalanine. La tyrosine à pH 7 présente un maximum d'absorption à 275 nm , le tryptophane à 280 nm et la phénylalanine à 257 nm . La figure 1.5 montre le spectre d'absorption de ces acides aminés aromatiques à molarité égale.

Le tableau 1.2 indique leur coefficient molaire d'absorbance à la longueur d'onde maximum.

L'absorption de la lumière est une méthode simple et rapide pour déterminer la concentration d'un composé chromophore. L'absorption d'une lumière monochromatique dans un milieu homogène isotrope est proportionnelle à la longueur de trajet lumineux dans la solution et à la concentration du composé absorbant :

$$I = I_0 e^{-kcl}$$

Soit encore :

$$2,3 \log_{10} I_0/I = kcl$$

I_0 étant l'intensité de la lumière incidente, I celle de la lumière sortante, c la concentration du composé absorbant, l la longueur du trajet optique. La longueur unitaire l est de 1 cm et $\epsilon = k/2,3$ définit le coefficient d'extinction molaire de la substance. L'absorbance de la solution est donc :

$$A_\lambda = -\log_{10} I/I_0 = \epsilon c$$

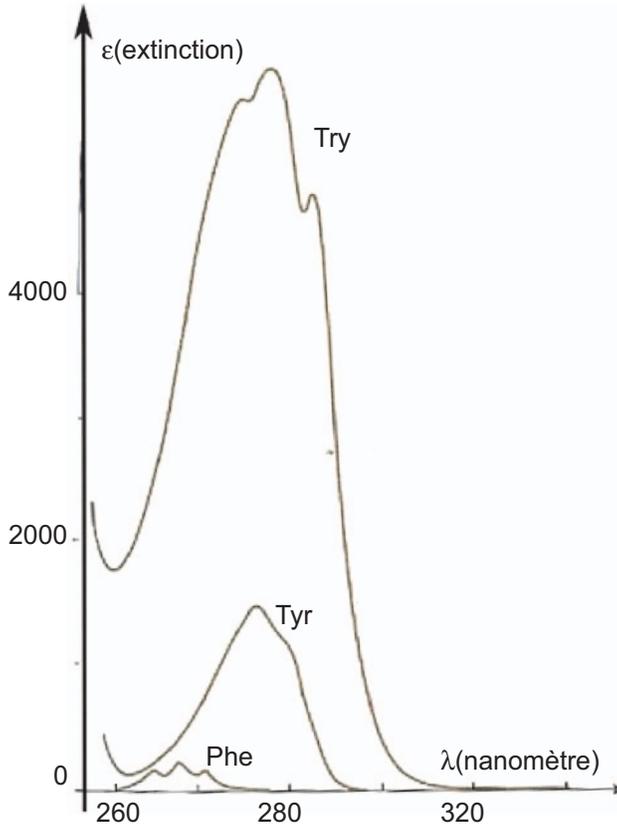


Figure 1.5 Spectre d'absorption des acides aminés aromatiques.

Tableau 1.2 Coefficient molaire d'absorbance des acides aminés aromatiques à λ_{\max} .

Acide aminé pH 7, 0 25 °C	λ_{\max}	$\epsilon/M^{-1} \text{ cm}^{-1}$
Tryptophane	280	5 600
Tyrosine	274	1 400
Phénylalanine	257	200

1.2.2 Fluorescence

La fluorescence est une émission lumineuse provoquée par l'excitation d'une molécule par absorption d'un photon. L'énergie absorbée porte les électrons dans l'état excité ; cette énergie est restituée sous forme lumineuse lorsque les électrons retournent à leur état fondamental. Dans la plupart des cas, une partie seulement de l'énergie est restituée sous forme lumineuse. La fréquence $\nu = E/h$ (E étant l'énergie et h la

constante de Planck) sera donc plus faible que celle de la lumière d'excitation et la longueur d'onde d'émission supérieure. Parmi les acides aminés, seul le tryptophane et la tyrosine présentent une fluorescence appréciable.

1.2.3 Propriétés rotatoires

Les acides aminés ont un pouvoir rotatoire. Les composés asymétriques dévient la lumière polarisée ; ils provoquent une rotation de son plan de polarisation. Le composé est lévogyre si la rotation est vers la gauche, dextrogyre si elle est vers la droite. L'angle de rotation du plan de polarisation représente le pouvoir rotatoire. Celui-ci dépend de la longueur d'onde de la lumière, de la température et de la concentration de la substance en solution. La loi de Biot définit le pouvoir rotatoire :

$$\alpha = [\alpha]_{\lambda T} l c$$

α est le pouvoir rotatoire ou angle de rotation du plan de polarisation exprimé en degrés.

l est l'épaisseur de la solution traversée exprimée en dm.

c est la concentration de la substance dissoute exprimée en $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$.

$[\alpha]_{\lambda T}$ est le pouvoir rotatoire spécifique exprimé en $\text{dm}^{-1} \text{g}^{-1} \text{cm}^3$. Il dépend de la longueur d'onde qui est généralement celle de la raie D du sodium ($\lambda = 589,3 \text{ nm}$) ; T , la température, les valeurs de $[\alpha]_{\lambda T}$ étant généralement données à 20°C .

La variation de α avec la longueur d'onde définit la dispersion optique rotatoire. Cette dispersion présente des anomalies au niveau des chromophores lorsque ceux-ci sont engagés dans une structure asymétrique. Ces anomalies se traduisent par une inversion du pouvoir rotatoire appelée effet Cotton. La figure 1.6 montre l'allure des effets Cotton, positif et négatif.

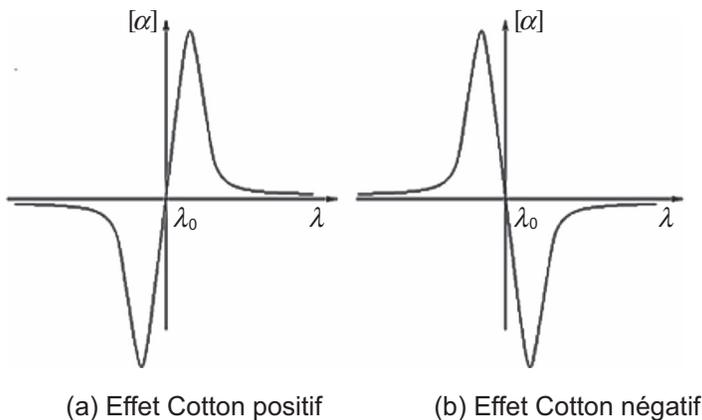


Figure 1.6 Effets Cotton positif et négatif.

On peut rendre compte du **dichroïsme circulaire** par l'existence de deux coefficients d'extinction différents pour les ondes polarisées circulairement droite et gauche.

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon_G - \varepsilon_D$$

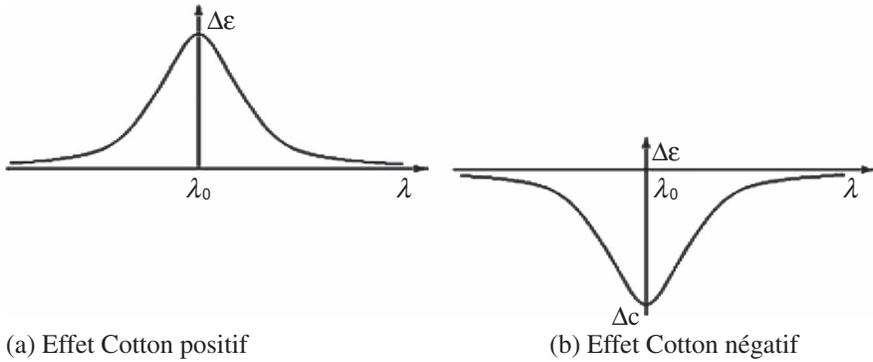


Figure 1.7 Différence des coefficients d'extinction droite et gauche dans le cas des effets Cotton positif et négatif.

Le dichroïsme circulaire est mesuré à des longueurs d'onde proches des bandes d'absorption des molécules. En pratique, on mesure l'ellipticité :

$$\Psi = K(\varepsilon_G - \varepsilon_D)$$

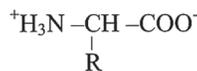
La mesure de l'ellipticité dans l'ultraviolet lointain dans la zone d'absorption de la liaison peptidique est une méthode expérimentale importante car elle donne des informations sur la structure secondaire des protéines.

1.3 Propriétés ioniques

Les acides aminés ont une structure bi-ionique faisant intervenir les deux groupes COOH et NH₂ susceptibles de gagner ou de perdre un proton.



À l'état solide ainsi qu'en solution neutre, les acides aminés présentent deux groupes chargés ; ils sont dipolaires (zwitterion) :



Leur état d'ionisation varie avec le pH. Le pK des groupes carboxyliques est environ de 3-4, celui du groupe aminé est de l'ordre de 10. Le point isoélectrique qui correspond

à la neutralité globale de la molécule est égal à la demi-somme des pK. La présence d'une chaîne latérale (radical R) possédant un groupe ionisable participe à la valeur du point isoélectrique. Le tableau 1.3 ci-après donne les valeurs du pK et du point isoélectrique des acides aminés. Dans une protéine, l'environnement peut modifier considérablement le pK et la réactivité de ces groupes.

Par suite de leur caractère amphotère, les acides aminés sont solubles dans les solvants polaires de constante diélectrique élevée tels que l'eau et ne sont que très peu ou pas solubles dans les solvants apolaires de faible constante diélectrique. La dissolution d'un acide aminé entraîne une augmentation de la constante diélectrique du solvant.

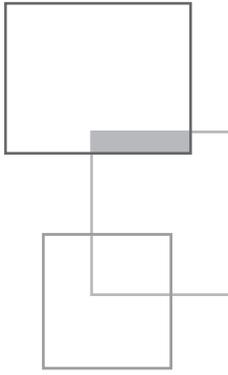
Tableau 1.3 Valeur du pK et du point isoélectrique des acides aminés.

Acide aminé	pK du groupe COOH	pK du groupe NH ³⁺	pK des chaînes latérales	Point isoélectrique
Glycine	2,4	9,8		6,06
Alanine	2,4	9,9		6,1
Valine	2,3	9,7		6,0
Leucine	2,3	9,7		6,03
Isoleucine	2,3	9,7		6,04
Sérine	2,2	9,4		5,7
Thréonine	2,1	9,1		5,6
Méthionine	2,2	9,3		5,7
Cystéine	1,9	10,3	8,3	5,1
Proline	2,0	10,6		6,3
Phénylalanine	2,6	9,2		5,9
Tyrosine	2,2	9,1	10,9	5,6
Tryptophane	2,4	9,4		5,9
Acide aspartique	2,0	10	3,9	2,8
Acide glutamique	2,1	10	4,3	3,2
Lysine	2,2	9,2	10,8	9,6
Arginine	1,8	9,0	12,5	11,2
Histidine	1,8	9,2	6,0	7,6
Asparagine	2,0	8,8		
Glutamine	2,2	9,1		

1.4 Modifications chimiques du groupe aminé

Le groupe aminé possède un pouvoir nucléophile en raison du doublet disponible : -NH₂ qui lui confère sa réactivité. Il participe ainsi à divers types de réactions à condition qu'il ne soit pas protoné.

L'**acylation** est l'attaque d'un carbone trigonal sp² par un groupe nucléophile, le doublet de l'azote du groupe aminé conduisant à la formation d'une liaison du type R'-CO-NH-R. Pour cette réaction, on utilise généralement des anhydrides d'acides :



Crédits photographiques

Couverture

Reprinted with permission from [Snijder, J., Schuller, J.M., Wiegand, A., Lössl, P., Schmelling, N., Axmann, I.M., Plitzko, J.M., Förster, F. & Heck, A.J.R. (2017) Structures of the cyanobacterial circadian oscillator frozen in a fully assembled state. *Science* 355: 1181-1184], copyright (2019) AAAS.

Chapitre 3

Figure 3.14 : Reprinted from [Dalal, S., Balasubramanian, S. & Regan, I. (1997) Transmuting α helices and β sheets. *Folding & Design* 2: R71], copyright (2018), with the permission from Elsevier.

Chapitre 4

Figure 4.2 : Reprinted with permission from [Chothia, C., Levitt, M. & Richardson, M.D. (1977) Structure of proteins: packing of α helices and pleated sheets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74: 4130-4134], copyright (2018) National Academy of Sciences.

Figure 4.4 : Reprinted from [Chothia, C. (1989) Polyhedra for helical proteins. *Nature* 337(6204): 204-206], copyright (2018), with the permission from Nature/Springer/Palgrave.

Figure 4.5 : Reprinted from [Richardson, J.S., (1977) β -sheet topology and the relatedness of proteins. *Nature* 265: 498], copyright (2018), with the permission from Nature/Springer/Palgrave.

Chapitre 7

Figure 7.3 : Reprinted with permission from [Singer, S. J. & Nicolson, G. L. (1972) The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 175: 720-731] copyright (2019) AAAS.

Figure 7.4 : Reprinted from [Jakobsson, E. (1997) Computer simulation studies of biological membranes: progress, promise and pitfalls. *Trends Biochem. Sci.* 22: 339-344], copyright (2018), with the permission from Elsevier.

Figure 7.6 : Reprinted from [Nicolson, G.L. (2014) The fluid-mosaic model of membrane structure: still relevant to understanding the structure, function and dynamics of biological membranes after more than 40 years. *Biochim. Biophys. Acta* 1838: 1451-1466], copyright (2018), with the permission from Elsevier.

Figure 7.9 : Reprinted from [Zoonens, M. & Popot, J.-L. (2014) Amphipols for each season. *J. Membr. Biol.* 247: 759-796], copyright (2018), with the permission from Nature/Springer/Palgrave.

Figure 7.10 : Reprinted from [Perlmutter, J.D., Popot, J.-L. & Sachs, J.N. (2014) Molecular dynamics simulations of a membrane protein/amphipol complex. *J. Membr. Biol.* 247: 883-895], copyright (2018), with the permission from Nature/Springer/Palgrave.

Figure 7.11 : Reprinted (adapted) with permission from [Nath, A., Atkins, W.M. & Sligar, S.G. (2007) Applications of phospholipid bilayer nanodiscs in the study of membranes and membrane proteins. *Biochemistry*

46: 2059-2069]. Copyright (2018) American Chemical Society.

Figure 7.12 : Reprinted from [Henderson, R. & Unwin, P.N.T. (1975) Three-dimensional model of purple membrane obtained by electron microscopy. *Nature* 257: 28-32], copyright (2018), with the permission from Nature/Springer/Palgrave.

Figure 7.13 : Reprinted from [Liao, M., Cao, E., Julius, D. & Cheng, Y. (2014) Single particle electron cryo-microscopy of a mammalian ion channel. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 27: 1-7], copyright (2018), with the permission from Elsevier.

Figure 7.15 : Reprinted from [Picot, D., Loll, P.J. & Garavito, R.M. (1994) The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature* 367: 243-249], copyright (2018), with the permission from Nature/Springer/Palgrave.

Figure 7.16 : Reprinted from [McDermott, G., Prince, S.M., Freer, A.A., Hawthornthwaite-Lawless, A.M., Papiz, M.Z., Cogdell, R.J. & Isaacs, N.W. (1995) Crystal structure of an integral membrane light-harvesting complex from photosynthetic bacteria. *Nature* 374: 517-521], copyright (2018), with the permission from Nature/Springer/Palgrave.

Figure 7.17 : Reprinted from [Henderson, R., Baldwin, J.M., Ceska, T.A., Zemlin, F., Beckmann, E. & Downing, K.H. (1990) Model for the structure of bacteriorhodopsin based on high resolution electron cryo-microscopy. *J. Mol. Biol.* 213: 899-929], copyright (2018), with the permission from Elsevier.

Figure 7.18 : Reprinted from [Buchanan, S.K., Smith, B.S., Venkatramani, L., Xia, D., Esser, L., Palnitkar, M., Chakraborty, R., Van der Helm, D. & Deisenhofer, J. (1999) Crystal structure of the outer membrane active transporter FepA from *Escherichia coli*. *Nat. Struct. Biol.* 6: 56-63], copyright (2018), with the permission from Nature/Springer/Palgrave.

Figure 7.20 : Reprinted from [Vinothkumar, K.R. (2015). Membrane protein structures without crystals, by single particle electron cryomicroscopy. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 33: 103-114], copyright (2018), with the permission from Elsevier.

Figure 7.21 : Reprinted with permission from [Althoff, T., Mills, D.J., Popot, J.-L. & Kühlbrandt, W. (2011) Assembly of electron transport chain components in bovine mitochondrial supercomplex I1III2IV1. *EMBO J.* 30: 4652-4664]. Copyright © 2018 EMBO.

Figure 7.22 : Reprinted with permission from [Popot, J.-L. & Engelman, D.M. (2000) Helical membrane protein folding, stability and evolution. *Annu. Rev.*

Biochem. 69: 881-923]. Copyright 2019 Annual Reviews.

Figure 7.23 : Reprinted (adapted) with permission from [POPOT, J.-L. & ENGELMAN, D.M. (1990) Membrane protein folding and oligomerization: the two-stage model. *Biochemistry* 29: 4031-4037]. Copyright (2018) American Chemical Society.

Figure 7.24 : Reprinted with permission from [Popot, J.-L. & Engelman, D.M. (2000) Helical membrane protein folding, stability and evolution. *Annu. Rev. Biochem.* 69: 881-923]. Copyright 2019 Annual Reviews.

Figure 7.25 : Reprinted with permission from [Popot, J.-L. & Engelman, D.M. (2000) Helical membrane protein folding, stability and evolution. *Annu. Rev. Biochem.* 69: 881-923]. Copyright 2019 Annual Reviews.

Chapitre 9

Figure 9.7 : Reprinted from [Wang, J.D. & Weissmann, J.S. (1999) Thinking outside the box were insights into the mechanisms of GroEL mediated protein folding. *Nature Struct. Biol.* 6: 597-600], copyright (2018), with the permission from Nature/Springer/Palgrave.

Figure 9.9 : Reprinted from [Dobson, C.M. (1999) Protein misfolding, evolution and disease. *Trends Biochem. Sci.* 24: 329-332], copyright (2018), with the permission from Elsevier.

Figure 9.12 : Reprinted from [Park, E. & Rapoport, T.A. (2012). Mechanisms of Sec61/SecY-mediated protein translocation across membranes. *Annu. Rev. Biophys.* 41: 21-40] Copyright (2019) Annual Reviews. All rights reserved.

Figure 9.13 : Reprinted from [Cymer, F., Von Heijne, G. & White, S.H. (2015) Mechanisms of integral membrane protein insertion and folding. *J. Mol. Biol.* 427: 999-1022], copyright (2018), with the permission from Elsevier.

Figure 9.14 : Reprinted from [Kleinschmidt, J.H. (2015) Folding of β -barrel membrane proteins in lipid bilayers - Unassisted and assisted folding and insertion. *Biochim. Biophys. Acta* 1848: 1927-1943], copyright (2018), with the permission from Elsevier.

Figure 9.15 : Reprinted from [Popot, J.-L. (2014). Folding membrane proteins in vitro: A table and some comments. *Arch. Biochem. Biophys.* 564: 314-326], copyright (2018), with the permission from Elsevier.

Figure 9.16 : Reprinted (adapted) with permission from [Popot, J.-L. & Engelman, D.M. (2016)]. Membranes do not tell proteins how to fold. *Biochemistry* 55: 5-18. Copyright (2018) American Chemical Society.