

CHAPITRE 1 - STRUCTURE DES PROTEINES

Corrigé succinct des exercices

1 Acides aminés – structure chimique`

Dans l'expérience, les molécules d'hémoglobines se déplacent suivant leur charge à pH 8. L'hémoglobine du patient a une charge plus négative que celle d'un individu normal.

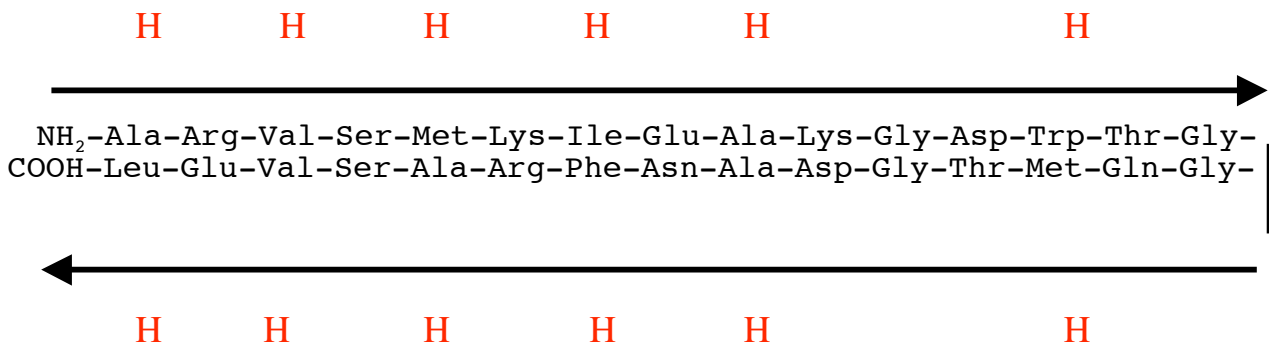
Le tableau ci-dessous donne les pK des groupements ionisables des 20 acides aminés naturels.

Amino acide	α -COOH	α -NH ₃ ⁺	Chaîne latérale
Glycine			
Alanine			
Valine			
Leucine			
Isoleucine Ile			
Méthionine			
Proline			
Phénylalanine			
Tryptophane Trp			
Sérine	≈ 2	≈ 10	≈ 13
Thréonine			≈ 13
Cystéine			8,3
Tyrosine			10,1
Asparagine Asn			
Glutamine Gln			
Acide aspartique			3,9
Acide glutamique			4,3
Lysine			10,5
Arginine			13,2
Histidine			6,1

Parmi les mutants décrits dans l'exercice, seule l'hémoglobine Mi a une charge plus négative que celle de l'hémoglobine d'un individu normal, à pH 8. C'est donc celle du malade.

2. Structure secondaire

Il y a deux types de méthodes de prédiction de structure, l'utilisation des propriétés physico-chimiques des acides aminés et l'analyse statistique des structures de protéines. Cet exercice utilise les propriétés physico-chimiques des acides aminés pour proposer une structure secondaire de la protéine. On utilise aussi la propriété des brins β qui est que le long d'un brin, les chaînes latérales des acides aminés successifs alternent d'un côté et de l'autre du plan du feuillet. L'alternance de chaînes hydrophiles et hydrophobes est donc un indice, élémentaire, de formation d'un brin β dont une face (hydrophile) serait dirigée vers l'extérieur de la protéine et l'autre (hydrophobe) vers l'intérieur de la protéine



On constate cette alternance dans une grande partie de la protéine de l'énoncé (les résidus hydrophobes sont marqués d'un H). De plus, les résidus Thr-Gly-Gly-Gln sont susceptibles de former un tournant β .

Un brin β isolé n'est stabilisé par aucune liaison hydrogène intramoléculaire. Pour assurer des liaisons hydrogène stabilisant la structure secondaire de la protéine, il y a deux possibilités :

- Utiliser deux monomères de la protéine qui formeraient deux brins (de préférence antiparallèles)
- Faire deux brins antiparallèles avec un monomère, les résidus assurant le tournant de la chaîne polypeptidique étant Thr-Gly-Gly-Gln. Dans ce cas, les chaînes latérales des résidus Thr et Gln du tournant β sont du même côté du plan (voir transparents du cours 1), ainsi que toutes les chaînes hydrophobes.

Cette deuxième possibilité est entropiquement plus favorable (liaisons hydrogènes intramoléculaires par comparaison à intermoléculaires).

Cette structure a une face hydrophobe et une face hydrophile. Elle interagit donc avec les membranes (hydrophobes) ou forme des dimères (avec un cœur constitué des faces hydrophobes des deux monomères) en solution. Elle correspond donc aux propriétés de la protéine telles qu'elles sont décrites dans l'énoncé.

3. Structure quaternaire

a) La masse des enveloppes d'une mole ($6,023 \times 10^{23}$) de particules virales serait de :

$$M = 6,023 \times 10^{23} \times 1,37 \times \text{volume de l'enveloppe} = 5,69 \times 10^6 \text{ g}$$

b) Le nombre d'acides aminés dans une protéine de cette masse molaire est $M/110$, c'est-à-dire $5,17 \times 10^4$. La taille du gène qui code pour cette protéine est de $1,55 \times 10^5$ bases. (C'est la taille du génome des virus à ADN double brin (le génome du plus gros de ces virus -virus de l'herpès- a une taille de 4×10^5 paires de bases), les virus à ARN ayant un génome de 5 000 à 40 000 bases)

c) le volume occupé par un tel gène serait de $1,09 \times 10^5 \text{ nm}^3$, soit beaucoup plus que le volume de l'intérieur de la capsid ($7,2 \times 10^3 \text{ nm}^3$).

La seule façon de coder pour l'enveloppe est que celle-ci ait une symétrie élevée. Dans un virus à symétrie icosaédrique, il y a au moins 60 copies de la protéine d'enveloppe dans la capsid. Dans ce cas, le volume du génome nécessaire pour coder pour l'unité asymétrique de l'enveloppe est d'au plus $1,8 \times 10^3 \text{ nm}^3$. Si l'on construit la capsid avec 1 protéine dans l'unité asymétrique de l'icosaèdre ($T=1$), le génome (et, probablement, aussi les protéines associées) rentre dans l'enveloppe.

b) Dans un icosaèdre respectant les règles de quasi-équivalence (pentamères aux sommets de l'icosaèdre, hexamères ailleurs) il y a 12 pentamères. La capsid de HSV1 comporte donc 150 hexamères soit, en tout, 960 copies de la protéine d'enveloppe. Le nombre de triangulation est de $960/60$, soit $T=16$.

4- Domaines

Une hélice α est représentée par un élargissement de la diagonale; deux brins β parallèles par une parallèle à la diagonale principale et deux brins anti-parallèles par une parallèle à la deuxième diagonale.

On constate que les hélices, brins parallèles et anti-parallèles sont situés aux mêmes positions dans la séquence des deux protéines. Elles pourraient donc être homologues.

Les deux protéines comptent chacune deux domaines, l'un en N-terminal et l'autre en C-terminal de la séquence.

5- Prédiction de structure secondaire.

Le peptide est constitué d'une répétition d'heptades :

ACE—WEALEKK

LAALEXX

LQALEKK

LEALEHG

Avec, en positions 1 et 4 un résidu hydrophobe. Il constitue un faisceau torsadé d'hélices, dans lequel le résidu X est incorporé, du côté opposé à l'interface des deux hélices.

La régression est calculée en omettant les résidus Cys et Pro.

L'inclusion des acides aminés testés dans une hélice introduit peut-être un biais par rapport à une statistique générale sur les protéines où les acides aminés sont dans des contextes plus divers. Il n'en reste pas moins que l'on ne comprend pas pourquoi ce biais affecte particulièrement les résidus Tyr (Y), Ser (S) et Gly (G) et pas (ou moins) les autres.

Note : le code à une lettre des acides aminés correspond à la première lettre du code à 3 lettres, sauf les résidus suivants qui font exception : Lys (K), Glu (E), Gln (Q), Asp (D), Asn (N), Trp (W), Arg (R), Phe (F). Voir transparents du chapitre 1.

6. Dynamique

Les trois protons d'un méthyle ne sont pas différenciés par les neutrons, qui détectent une position moyenne dans le temps. Le fait qu'on les voit fixes par neutrons signifie qu'ils sont la plus grande partie aux positions détectées. Le fait que la RMN les voit mobiles signifie que les méthyles tournent rapidement autour de leur axe. L'ensemble signifie que les protons passent rapidement d'une position détectée par neutrons à l'autre.

7. Faisceaux torsadés d'hélices

1) XXLEXC – LXCXCXX

2) 5 acides aminés. Les résidus correspondants sont sur des faces opposées de l'hélice. Ces résidus forment des ponts salins entre hélices et stabilisent donc l'assemblage de ces hélices.

3) Le quatrième résidu de la deuxième heptade doit être remplacé par un L ou un I.

Il faut ajouter un I (ou L) à la première position de la première heptade.

4) Il faut respecter la neutralité globale du peptide. Deux résidus faisant un pont salin interne sont en positions n et n+3 (4). Il faut donc mettre un R (ou un K) en position 2 de la première heptade. Ces deux résidus étant aussi favorables à la formation d'hélices, on préférera le R qui forme un pont salin plus stable que le K.

- Glu est le meilleur choix. Arg est le meilleur choix. La séquence est maintenant :

IRELEXc – LREIcXR

5) On a formation d'une hélice alpha (minimum du dichroïsme à 222 nm).

6) L'alternance de résidus hydrophiles et hydrophobes favorise le feuillet bêta. On mettra un Ala et un Leu pour que le peptide forme aussi une hélice alpha stable. Le peptide résultant a un spectre de dichroïsme circulaire présentant un minimum en 218 nm, ce qui signifie qu'il y a formation d'un feuillet bêta à haute température.