

La chiralité des protéines fibreuses : une affaire d'élasticité

Sébastien Neukirch¹ (neukirch@lmm.jussieu.fr) et Alain Goriely²

¹ - Institut Jean le Rond d'Alembert, CNRS et Université Paris 6, 4 place Jussieu, 75005 Paris

² - Département de Mathématiques et Institut BIO5, Université d'Arizona, Tucson, USA

Les protéines fibreuses, telles que les kératines ou les collagènes, sont organisées à la manière de câbles. Il est couramment admis que leur conformation native est sélectionnée par la nécessité d'enfourcir certains acides aminés clés au cœur de la structure. Nous montrons ici qu'il faut ajouter une contrainte de minimisation d'énergie élastique pour réellement sélectionner une structure unique.

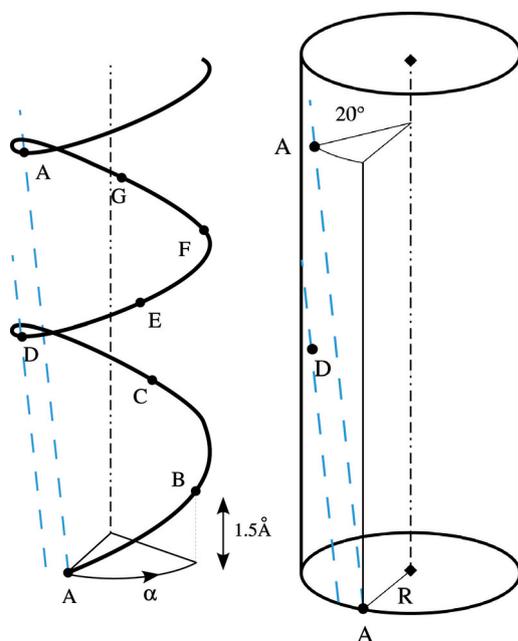


Figure 1 - À gauche : Structure en hélice alpha, constituée d'un motif périodique de sept acides aminés ABCDEFG, les acides aminés A et D étant hydrophobes. À droite : on considère l'hélice alpha comme un filament (cylindre) plein. On trace en tirets bleus les lignes joignant les acides aminés hydrophobes entre eux.

La question du repliement des protéines est un important sujet d'étude aujourd'hui en biophysique. Prédire et expliquer la conformation native (i.e. repliée) d'une chaîne d'acides aminés en fonction de la séquence est un problème complexe. Le caractère non local des interactions électrostatiques entre les acides aminés placés le long de la chaîne est responsable, dans le cas des protéines globulaires, de la lourdeur des calculs numériques nécessaires à la simulation du repliement. La situation est différente pour les protéines fibreuses, comme la kératine (que l'on trouve dans les ongles, poils et cheveux) ou le collagène (que l'on trouve dans les tendons et les os). De telles protéines s'organisent longitudinalement, à la manière de cordes ou de câbles, et bien qu'elles puissent donner lieu à des structures hiérarchiques complexes, le simple fait de la réduction de dimension (3D→1D) simplifie grandement le problème (en revanche, les interactions des chaînes avec le solvant deviennent importantes). Nous nous intéressons ici au second étage de la structure hiérarchique de la kératine, le superenroulement (fig. 2 droite), et montrons que l'on peut prédire, en alliant géométrie et élasticité, certaines propriétés de cette structure.

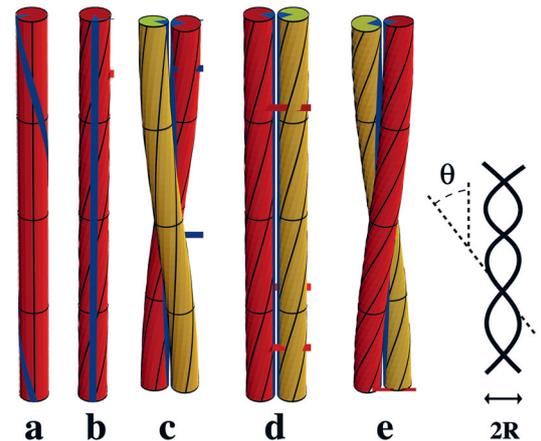
Figure 3 - De gauche à droite :
 (a) hélice alpha avec sa bande hydrophobe enroulée gauche ;
 (b) hélice alpha sous torsion de manière à ce que la bande hydrophobe soit rectiligne ;
 (c) superenroulement de chiralité gauche ;
 (d) deux hélices alpha parallèles ;
 (e) superenroulement de chiralité droite.
 Dans les trois dernières configurations, les bandes hydrophobes se font face et sont tournées vers l'intérieur de la structure. On remarque que la torsion (que l'on repère avec les lignes noires à la surface du filament) est plus importante dans la configuration e que dans la configuration c.
 Schéma de droite : définition de l'angle de croisement θ entre les filaments.

Une protéine est une macromolécule constituée de nombreux acides aminés reliés par des liaisons peptidiques. La structure primaire de la protéine est simplement l'énoncé de la séquence (linéaire) des acides aminés qu'elle contient. La façon dont plusieurs acides aminés, le long d'un intervalle de la séquence, se regroupent localement et se placent dans l'espace est le propre de la structure secondaire d'une protéine. L'hélice alpha, la principale structure secondaire, est une conformation où les acides aminés se placent le long d'une hélice (voir fig. 1, gauche), qui est stabilisée par l'établissement de liaisons hydrogène entre un atome d'oxygène d'un acide aminé n et un atome d'hydrogène de l'acide aminé $n+4$ situé un tour au-dessus dans l'hélice.

Comment enfouir les acides aminés hydrophobes : en créant des superenroulements...

La présence d'acides aminés hydrophobes peut pousser deux hélices alpha à s'enrouler l'une autour de l'autre de manière à enfouir ces acides aminés hydrophobes au milieu de la structure, minimisant ainsi leur interaction avec le solvant. La structure ainsi créée s'appelle un « superenroulement », baptisé *coiled-coil* par Francis Crick (fig. 2). La séquence périodique construite à partir d'un motif de sept acides aminés $(ABCDEF G)_n$, où les acides aminés A et D sont hydrophobes, est la répétition la plus fréquente et la brique élémentaire des fibres de kératine. Mais les hélices alpha ne sont pas les seules structures secondaires à former des superenroulements : les fibres de collagène sont construites autour d'une triple hélice, un superenroulement à trois brins où chacun des brins est lui-même une hélice constituée d'un motif périodique d'acides aminés. Ces fibres, bâties à base de superenroulements, ont des propriétés mécaniques remarquables : par exemple le tendon d'Achille d'un cheval peut résister à une force herculéenne, plus de 4000 kg, avant de rompre.

Le superenroulement à deux brins formé autour du motif en heptade $(ABCDEF G)_n$, avec A et D hydrophobes, a été décrit théoriquement par Francis Crick [1]. Dans ce modèle, le placement géométrique des acides aminés dans la configuration superenroulée est déterminé par la condition géométrique que les acides aminés hydrophobes des deux brins se font face et sont donc cachés du solvant. Crick donne alors les valeurs que le pas de la super-hélice doit prendre



pour satisfaire cette condition géométrique. Cette construction peut être adaptée à des motifs différents, comprenant par exemple 11 acides aminés $(ABCDEFGHIJK)_n$, avec A et G hydrophobes [2]. Fraser et MacRae donnent une formule qui permet le calcul du pas et de la chiralité de la super-hélice en fonction (i) de l'angle (noté α sur la figure 1) entre deux acides aminés dans la configuration en hélice primaire (non encore superenroulée) et (ii) de la donnée des acides aminés hydrophobes [3].

Néanmoins, nous allons voir que la construction géométrique de Crick n'est pas unique, dans le sens où l'on peut construire une famille continue de superenroulements à deux brins dont le pas et la chiralité sont quelconques, mais qui satisfont tous la condition d'enfouissement des acides aminés hydrophobes. Partons tout d'abord de l'hélice alpha primaire (fig. 1, gauche), les acides aminés du motif en heptade suivent une hélice gauche. La dénivellation entre un acide aminé et le suivant est de $1,5 \text{ \AA}$ et la rotation de $\alpha = 100^\circ$ (il y a 3,6 acides aminés par tour). Des liaisons hydrogène (verticales, non tracées sur la figure) lient les acides aminés entre eux et rigidifient et stabilisent la structure hélicoïdale. Aussi, nous allons considérer l'hélice alpha comme un filament (fig. 1, droite), c'est-à-dire un cylindre plein imaginaire qui répond élastiquement aux sollicitations de courbure et de torsion. Sur ce cylindre nous traçons deux lignes, l'une joignant les acides aminés A entre eux et l'autre joignant les acides aminés D entre eux. Ces deux lignes (en tirets bleus sur la figure 1) définissent une bande hydrophobe qu'il va s'agir d'enfouir au milieu de la superstructure. Chaque acide aminé A est décalé d'un angle de $\pi/9$ radians vers la gauche par rapport à l'acide aminé A précédent. La distance verticale entre ces deux acides aminés A est de 7 fois le pas : $7 \times 1,5 \text{ \AA}$. La torsion de cette bande bleue est donc de :

$$\tau = -(\pi/9) / (7 \times 1,5) = -0,033 \text{ rad/\AA}.$$

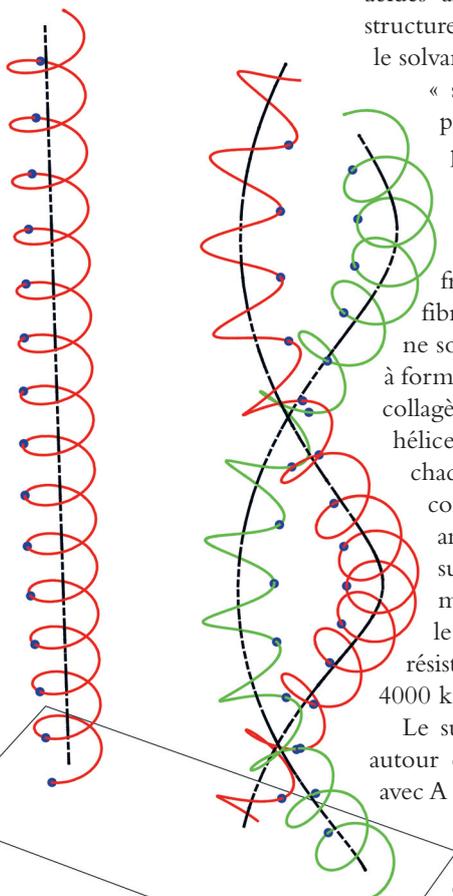


Figure 2
 À gauche : hélice primaire de chiralité droite.
 À droite : superenroulement, de chiralité gauche, de deux hélices primaires.
 Les acides aminés hydrophobes sont représentés par des boules noires.

L'hélice alpha est donc modélisée par le filament de la figure 3a, et il s'agit maintenant d'assembler deux de ces filaments de façon à cacher leur bande hydrophobe. Une première possibilité est de tourner l'extrémité haute du filament dans le sens antihoraire, de façon à dénouer la bande hydrophobe et la rendre rectiligne (fig. 3 b). On peut alors associer deux de ces filaments en mettant leurs bandes hydrophobes rectilignes en regard (fig. 3 d). En partant de cette configuration et en attachant ensemble les extrémités basses (et hautes) des deux filaments (comme si elles étaient encastrées dans un support), on peut laisser tourner (fig. 3 c) – ou forcer à tourner (fig. 3 e) – la superstructure sur elle-même de manière à obtenir un superenroulement gauche (fig. 3 c) ou droit (fig. 3 e). Dans les deux cas, les bandes hydrophobes sont en regard, orientées vers l'intérieur de la superstructure. Cette construction géométrique satisfait la contrainte d'enfouissement des acides aminés hydrophobes, quels que soient le pas et la chiralité de la superstructure : il existe en effet une famille continue de conformations passant par les structures c, d et e de la figure 3.

... qui adopteront une structure d'énergie élastique minimale.

Nous allons maintenant voir que la structure que la Nature adopte est celle qui minimise l'énergie de déformation élastique des deux filaments composant le superenroulement [4]. Lorsque l'opérateur tourne le filament de départ (fig. 3 a) de manière à dénouer la bande hydrophobe, il exerce un couple de torsion (fig. 3 b). Lorsque deux filaments, à bandes hydrophobes rectilignes, sont placés en parallèle (fig. 3 d), le couple de torsion à exercer pour maintenir la structure est double. Pour déformer la structure vers les conformations à chiralité droite (fig. 3 e), on doit encore augmenter le couple de torsion appliqué. Par contre, si on laisse évoluer la structure vers les configurations à chiralité gauche (fig. 3 c), le couple nécessaire diminue et finalement s'annule. Cette structure isolée (non montrée sur la figure et atteinte légèrement avant la configuration postulée par F. Crick) à l'équilibre correspond à celle qui minimise l'énergie potentielle de déformation élastique des deux brins composant le superenroulement. On voit ainsi que c'est l'équilibre élastique qui sélectionne la chiralité et le pas

d'un superenroulement, la contrainte géométrique d'enfouissement des acides aminés hydrophobes étant une condition nécessaire, mais non suffisante.

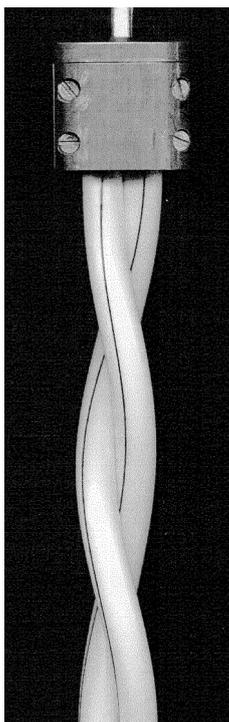
Conclusion

Nous observons donc que *la chiralité d'un superenroulement d'hélices alpha est donnée par la chiralité de la bande formée par les acides aminés hydrophobes sur l'hélice alpha*. Dans le cas du motif en heptade, cette bande hydrophobe est de chiralité gauche et le superenroulement associé (par exemple un dimère de kératine) l'est aussi. Et dans le cas d'un motif à 11 acides aminés, la bande hydrophobe est de chiralité droite et les superenroulements issus de ces motifs sont aussi de chiralité droite.

En 1991, la première structure cristalline haute résolution d'une protéine (GNC4) constituée de superenroulements d'hélices alpha a été établie [5]. L'élucidation de la structure de cette protéine fibreuse GNC4 a initié un fort regain d'intérêt pour les superenroulements, d'autant plus que la mutagenèse dirigée a permis de remplacer certains acides aminés choisis de manière à tester leur importance dans la sélection de la structure native de la protéine. Ainsi, en changeant un ou quelques acides aminés clés, on a pu passer d'un superenroulement à deux brins à un superenroulement à trois ou quatre brins. Cela a ouvert la voie à la synthèse de protéines *de novo* et au remodelage. L'étude des protéines fibreuses apparaît ainsi comme une astucieuse stratégie pour rechercher les facteurs déterminant la structure des protéines, une nouvelle façon d'attaquer le problème du repliement des protéines.

Remarque

On peut aisément faire l'expérience avec des filaments élastiques de latex ou de silicone (fig. 4) et mesurer l'angle de croisement entre les filaments dans la configuration superenroulée en fonction du nombre de tours que l'on a introduit dans chacun des filaments au départ (avant de les attacher par leurs extrémités, fig. 3 b). Un calcul de minimisation de l'énergie élastique [4] montre que l'angle de croisement (défini figure 3, schéma de droite) vaut $2\theta = 2R\tau$, où R est le rayon du filament et τ est la torsion que l'on a introduite dans chacun des filaments (fig. 3 b), c'est-à-dire la rotation (en radians) introduite, divisée par la longueur du filament. ■



En savoir plus...

1. F. H. C. Crick, "The packing of alpha-helices: simple coiled-coils", *Acta Crystallographica*, **6** (8-9) (1953) 689-697.
2. A. Lupas, "Coiled coils: new structures and new functions", *Trends in Biochemical Sciences*, **21** (1996) 375-382.
3. R. D. B. Fraser et T. P. MacRae, "Conformation in Fibrous Proteins", *Molecular Biology*, Academic Press, New York and London, 1973.
4. S. Neukirch, A. Goriely et A. C. Hausrath, "Chirality of coiled-coils: elasticity matters", *Physical Review Letters* **100** (2008) 038105.
5. E.K. O'Shea, J.D. Klemm, P.S. Kim et T. Alber, "X-ray structure of the GCN4 leucine zipper, a two-stranded, parallel coiled coil", *Science* **254** (1991) 539-544.
6. G. van der Heijden, J.M.T. Thompson et S. Neukirch, "A variational approach to loaded ply structures", *J. of Vibration and Control* **9** (2003) 175-185.

Figure 4 - Modèle en caoutchouc synthétique d'un superenroulement de chiralité gauche [6].