

La chiralité des protéines fibreuses : une affaire d'élasticité

Sébastien Neukirch (CNRS & Université Paris 6)

en collaboration avec :



Andrew Hausrath
Biochemistry
Univ. of Arizona



Alain Goriely
Applied Math
Bio5 Institute
Univ. of Arizona

Protéines globulaires / protéines fibreuses

D. A. Parry & J. M. Squire, J. Struct. Biol. (1998)

1991 : crystal structure of coiled-coil protein (GCN4)

Site-directed mutagenesis :

replace specific residues => effect on the structure

(two-stranded coiled-coil -> three-stranded coiled-coil)

Design

« This was a veritable revelation.

The simpler fibrous proteins had thus become a *superb vehicle* by which the precise factors specifying protein structure could be recognized. »

=> Similar approach for globular proteins ? (not yet)

Exemples de protéines fibreuses :

kératines (ongles, cheveux, peau, ...)

collagènes (os, tendons, ...)

Kératine

structure hiérarchique

Diffraction X :

Jean Doucet

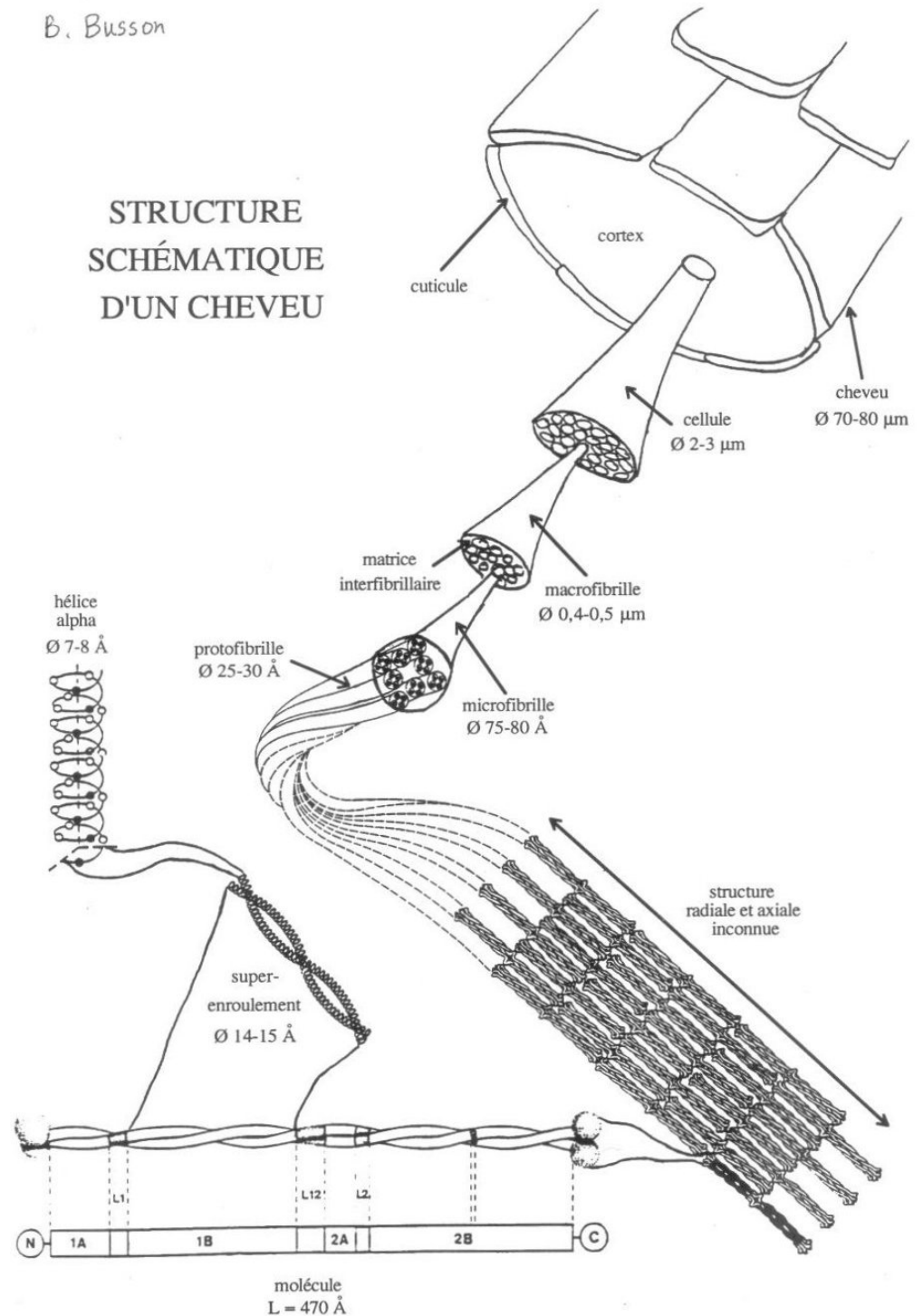
Fatma Briki

Bertrand Busson

(LPS - Orsay)

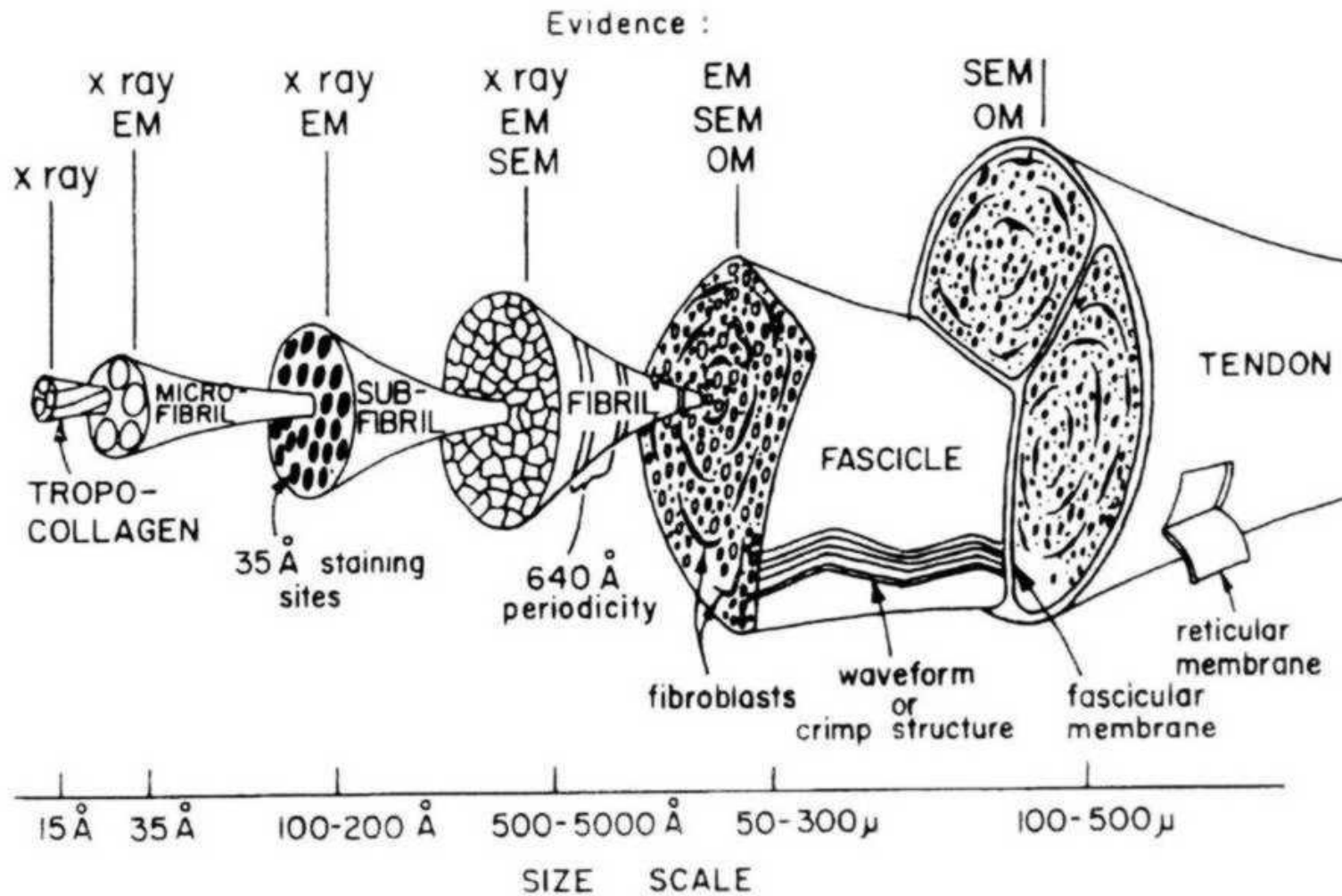
B. Busson

STRUCTURE SCHÉMATIQUE D'UN CHEVEU



Collagène

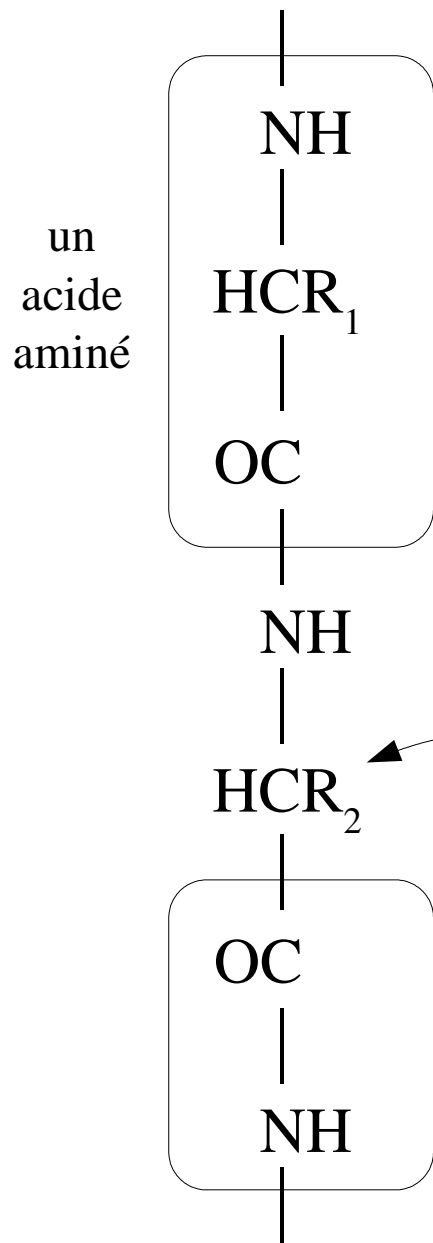
grande résistance à la rupture : 4000 kg tendon d'Achille cheval (Yamada 1970)



Peter Fratzl (Universität Wien, Österreich)

L'hélice alpha

structure primaire

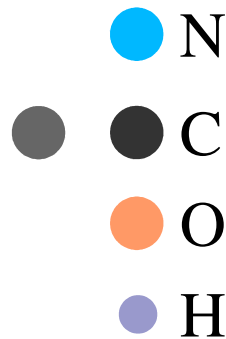


Pauling, Corey & Branson (1951)

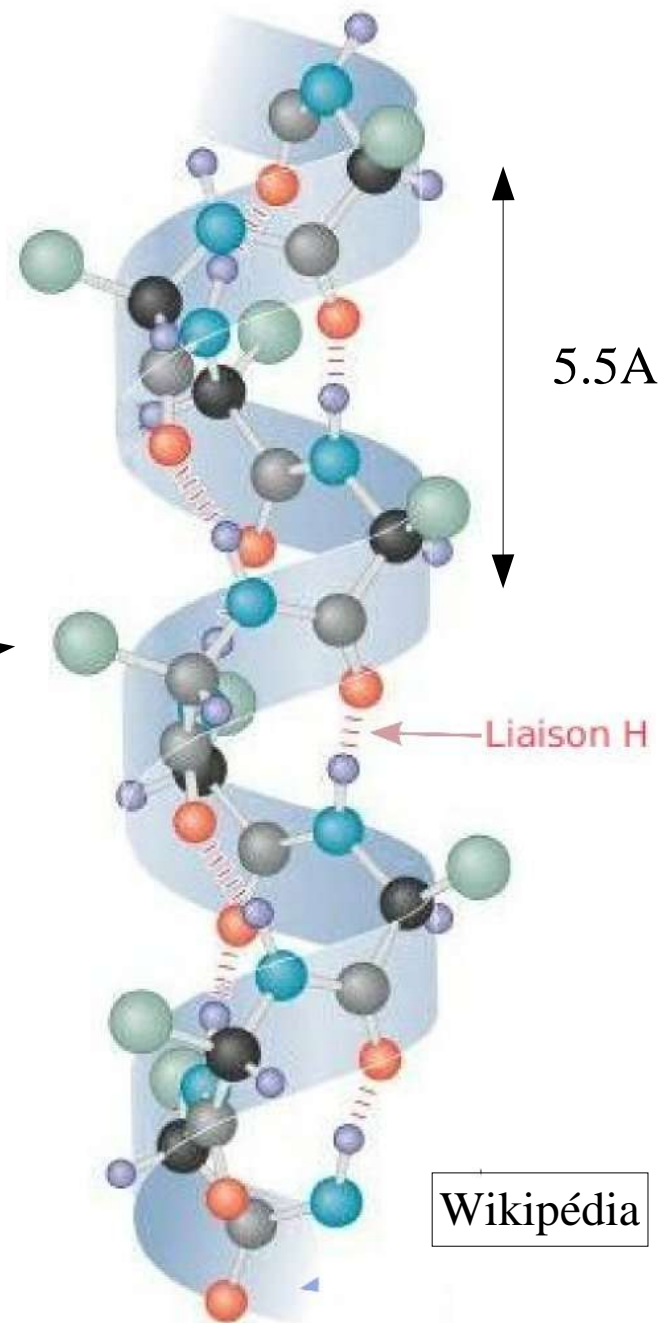
- planéité de la liaison peptidique
- liaisons hydrogènes
- nombre non entier : 3.6 résidus / tour

résidu

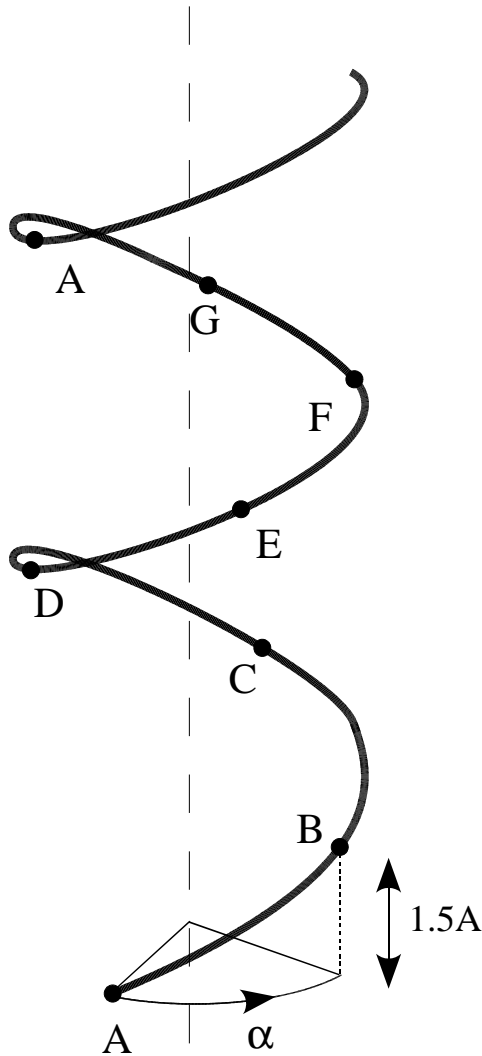
liaison peptidique



structure secondaire

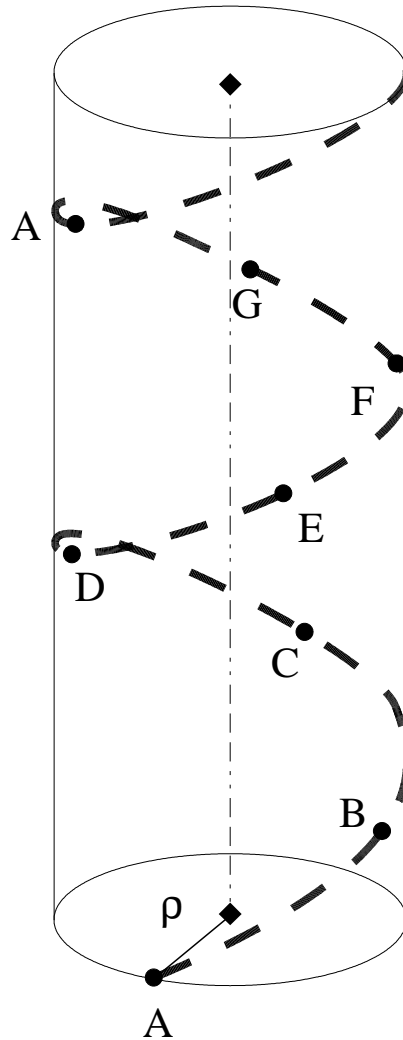


Hélice alpha => tige élastique

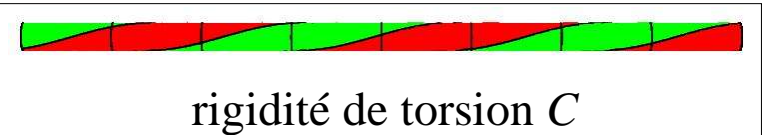
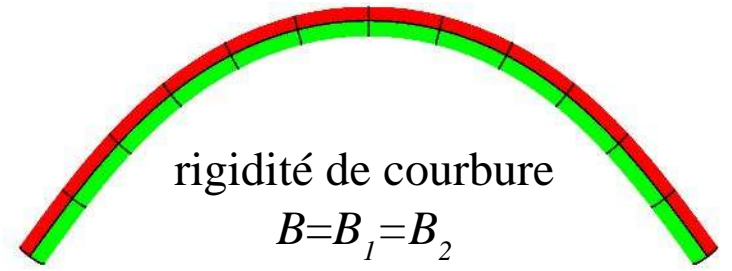


Motif en heptade

$$\alpha = 100^\circ$$



$$\rho = 2.2A$$



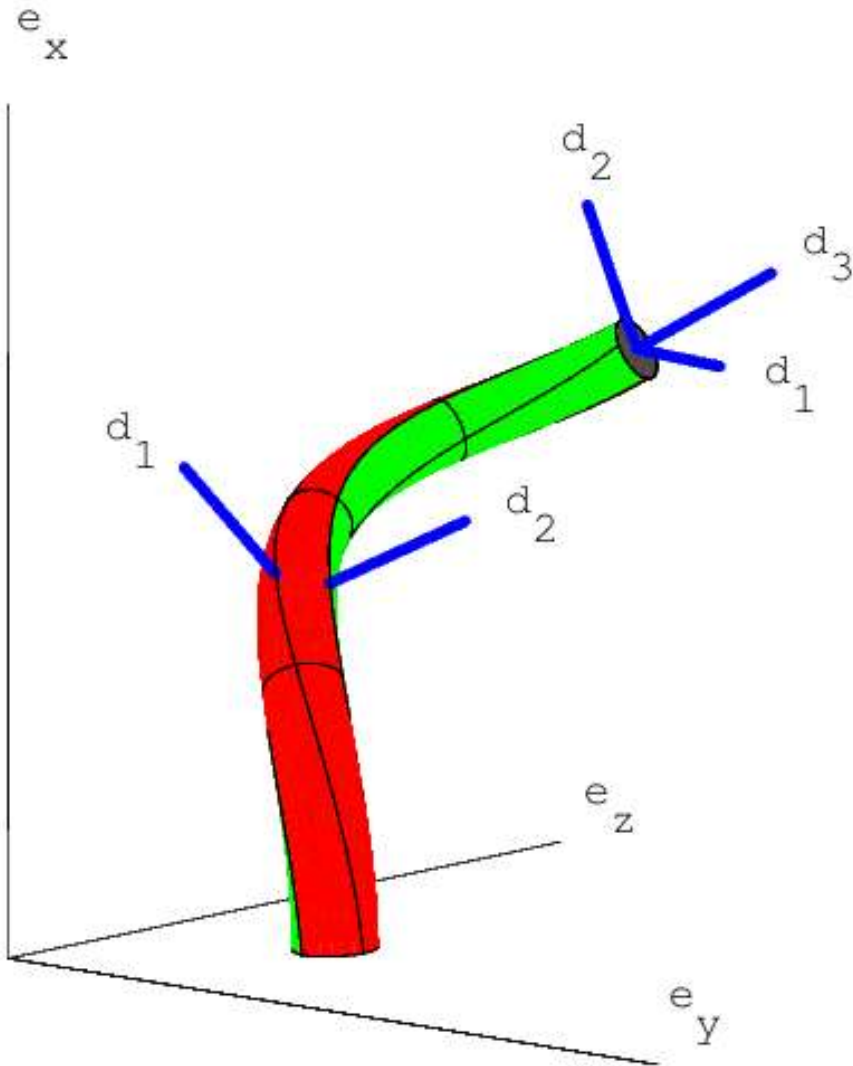
ponts hydrogènes
+ planéité liaisons peptidiques
= inextensible

dynamique moléculaire :

$$B \simeq 100 \text{ nm } kT \quad C \simeq ?$$

S. Choe & S. Sun, J. Chem. Phys. 2005

Repère matériel : directeurs de Cosserat



$\{\vec{e}_x, \vec{e}_y, \vec{e}_z\}$ repère fixe

$\vec{r}(s)$ ligne centrale de la tige

$\vec{t}(s)$ tangente

$\{\vec{d}_1(s), \vec{d}_2(s), \vec{d}_3(s)\}$

repère mobile (directeurs de Cosserat)

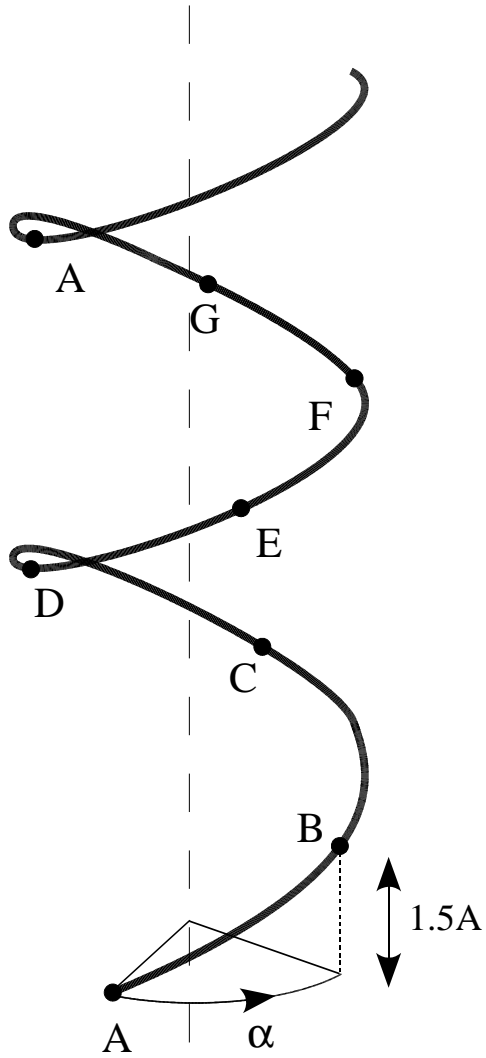
$\vec{d}_3(s) \equiv \vec{t}(s)$

Attention !

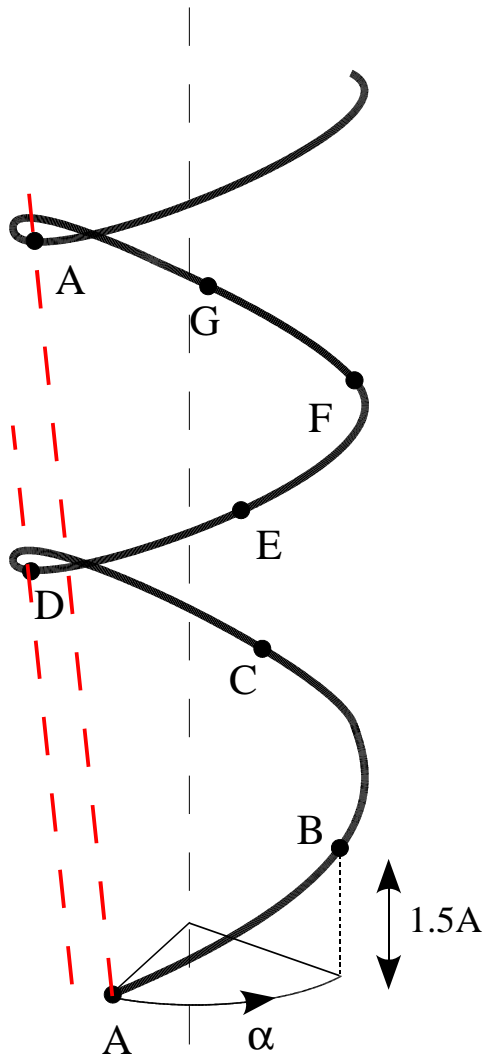
$\vec{d}_1(s) \neq \vec{n}(s)$

$\vec{d}_2(s) \neq \vec{b}(s)$

Hélice primitive & bande hydrophobe

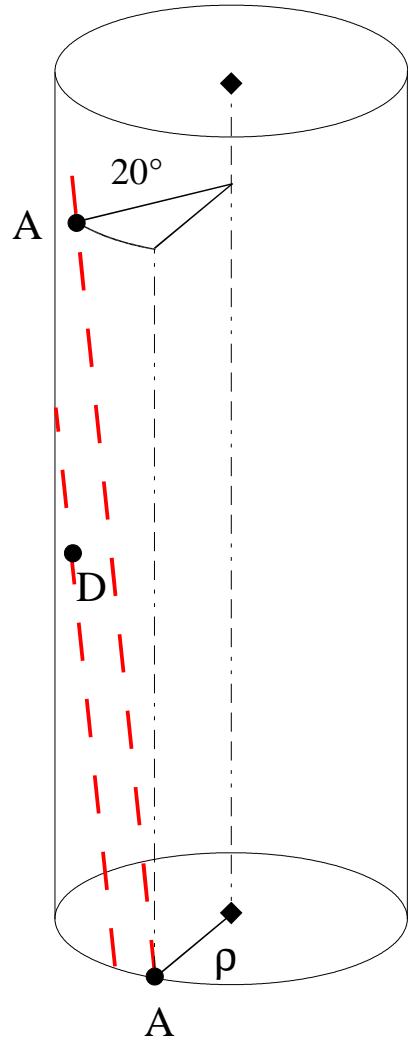


Hélice primitive & bande hydrophobe



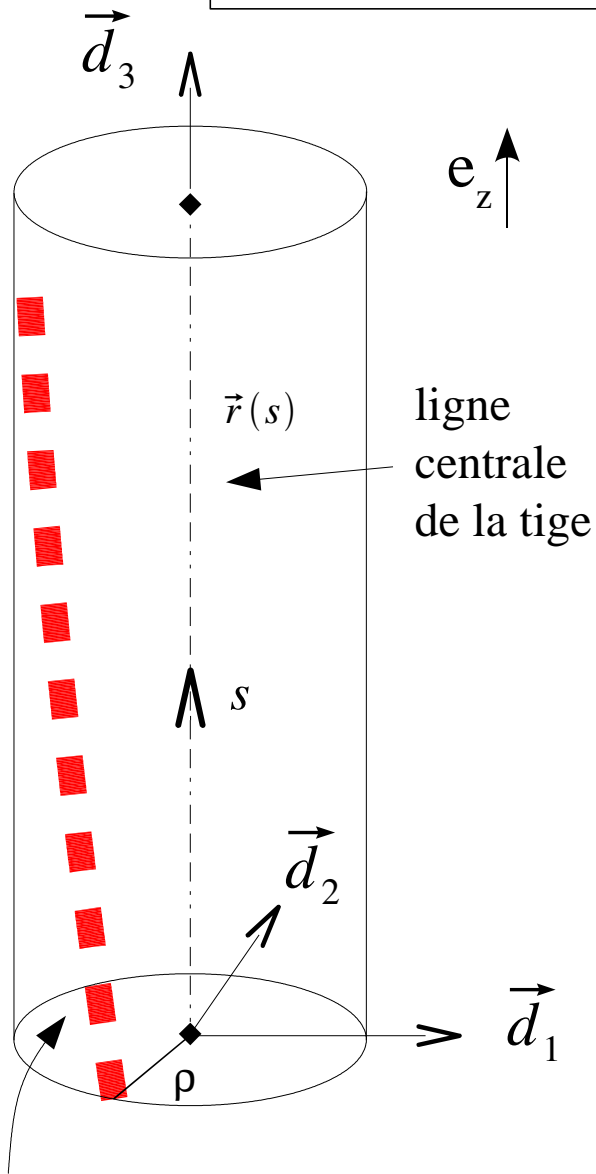
A et D hydrophobes

Hélice primitive & bande hydrophobe



décalage 20° pour hauteur $7 h = 10.5 A$

Hélice primitive & bande hydrophobe



Bande hydrophobe :

$$\vec{d}_{HP} = \cos(\hat{\tau} s) \vec{d}_1(s) + \sin(\hat{\tau} s) \vec{d}_2(s)$$

décalage 20° pour hauteur $7 h = 10.5 \text{ \AA}$

$$\hat{\tau} = -0.033 \text{ rad / \AA}$$

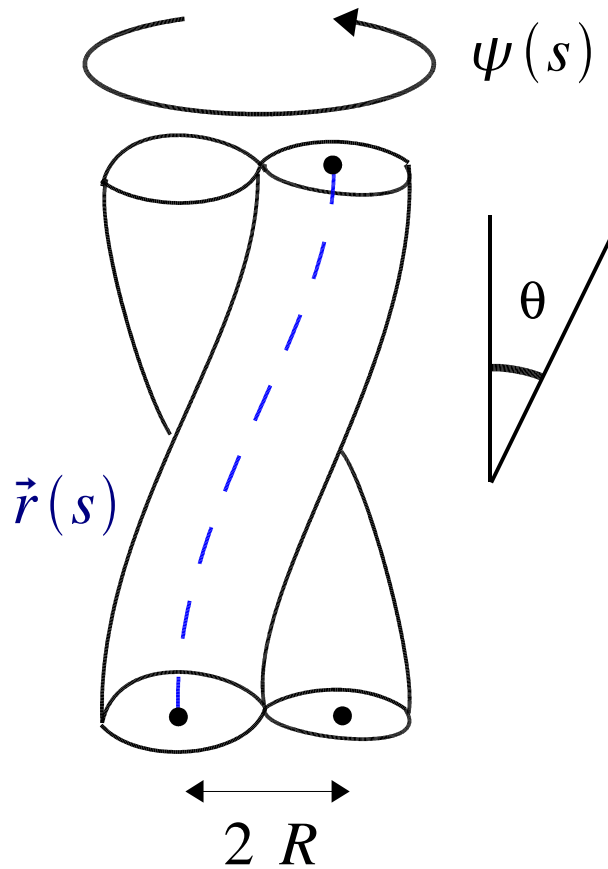
Important :

dans l'état déformé d_{HP} est fixe % à d_1 et d_2

i.e. $\hat{\tau}$ est fixe

bande
hydrophobe

Super-enroulement : ligne centrale



$\vec{r}(s)$ décrit une hélice de pas $P = \frac{2\pi R}{\tan \theta}$

$$\vec{r}(s) = \begin{pmatrix} +R \sin \psi(s) \\ -R \cos \psi(s) \\ s \cos \theta \end{pmatrix} \quad \text{avec} \quad \psi(s) = s \frac{\sin \theta}{R}$$

R rayon super-hélical ($R \neq \rho$)

θ angle hélical ($\theta < 0$: chiralité gauche)

$\psi(s)$ angle équatorial

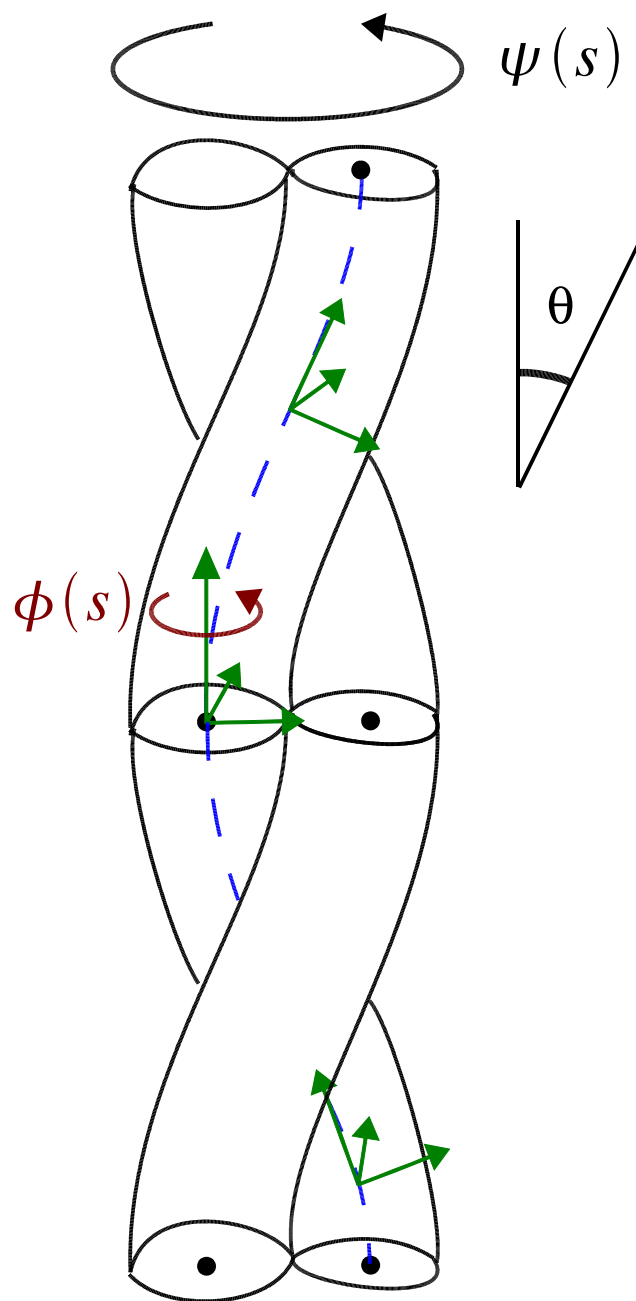
Repère de Frenet

$$\vec{t}(s) = \begin{pmatrix} \sin \theta \cos \psi(s) \\ \sin \theta \sin \psi(s) \\ \cos \theta \end{pmatrix}$$

$$\vec{n}(s) = \begin{pmatrix} -\sin \psi(s) \\ +\cos \psi(s) \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\vec{b}(s) = \begin{pmatrix} -\cos \theta \cos \psi(s) \\ -\cos \theta \sin \psi(s) \\ \sin \theta \end{pmatrix}$$

Super-enroulement : directeurs



rotation d'angle $\phi(s)$ autour de la tangente $t(s)$

$$\vec{d}_1(s) = \sin \phi \vec{n}(s) - \cos \phi \vec{b}(s)$$

$$\vec{d}_2(s) = \cos \phi \vec{n}(s) + \sin \phi \vec{b}(s)$$

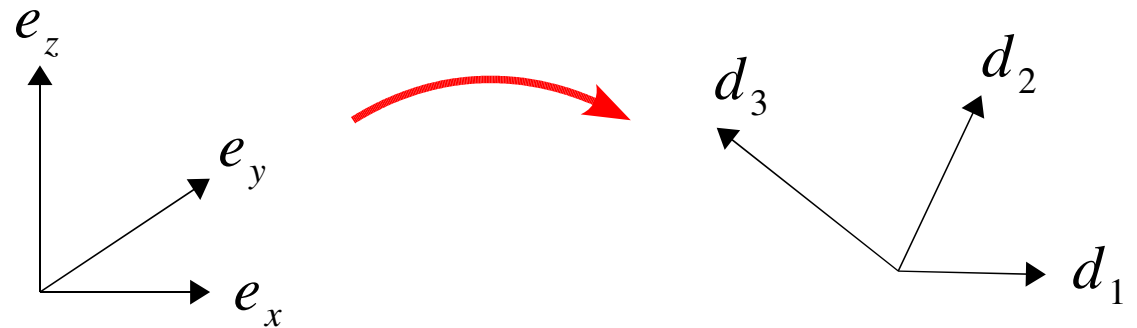
$$(\vec{d}_3(s) = \vec{t}(s))$$

$\phi = \phi(s)$ twist interne

il s'ajoute à la torsion géométrique de Frenet
car le matériau tourne autour de la ligne centrale

3 angles d'Euler $\{\theta, \psi, \phi\}$

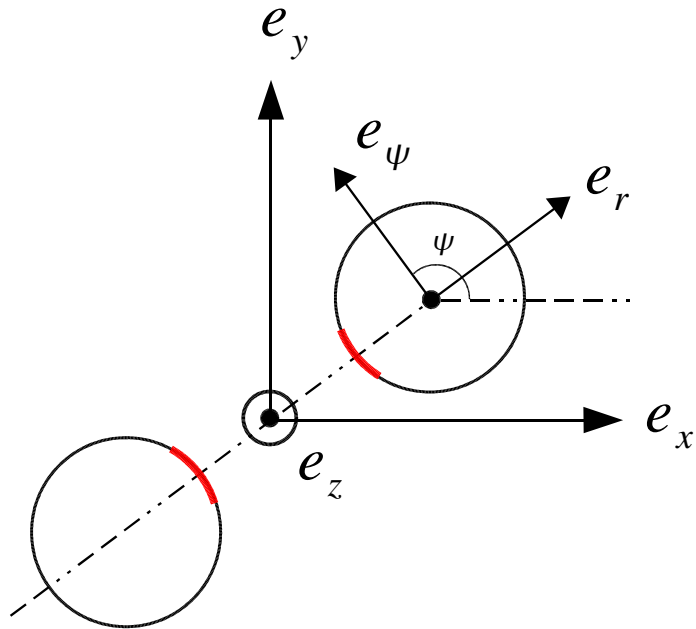
rotation de $\{\vec{d}_1, \vec{d}_2, \vec{d}_3\}$ par rapport à $\{\vec{e}_x, \vec{e}_y, \vec{e}_z\}$



Contrainte hydrophobe

Enfouissage 1 résidu hydrophobe ~ 5 kT (Tanford 1962)

Courber sur 7/2 résidus ~ 0.16 kT ($R=5\text{\AA}$, $\theta = 0.2$ rad)



Hypothèse : contrainte géométrique : $\vec{d}_{HP} = -\vec{e}_r$

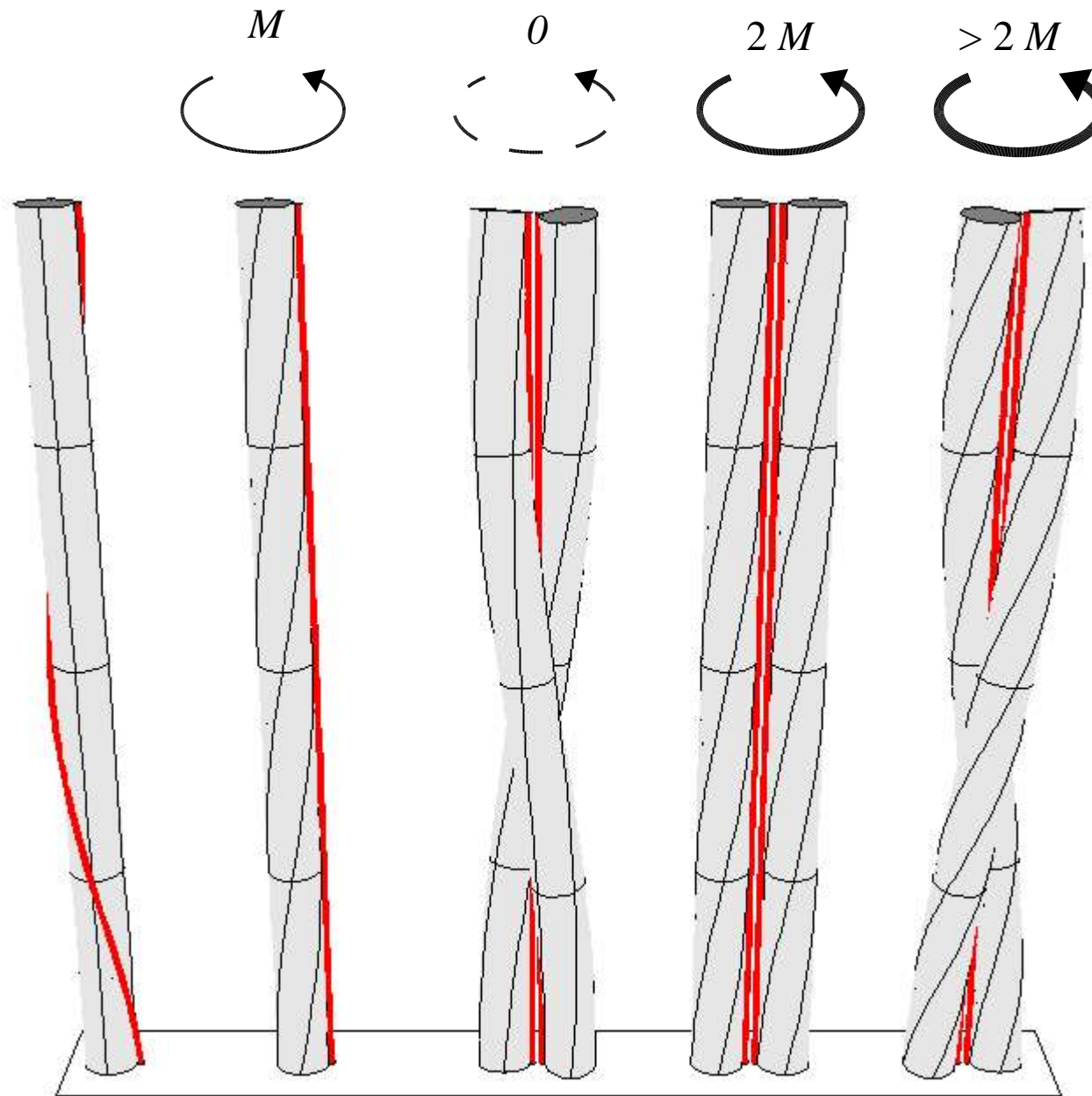
$$\vec{d}_{HP} = \cos(\hat{\tau} s) \vec{d}_1(s) + \sin(\hat{\tau} s) \vec{d}_2(s) = -\vec{e}_r$$

$$\begin{pmatrix} \vec{d}_1(s) = \sin \phi \vec{n}(s) - \cos \phi \vec{b}(s) \\ \vec{d}_2(s) = \cos \phi \vec{n}(s) + \sin \phi \vec{b}(s) \end{pmatrix}$$

$$\cos(\hat{\tau} s + \phi) = 0 \Rightarrow \phi(s) = \frac{\pi}{2} - \hat{\tau} s$$

Remarque : contrainte géométrique (hydrophobe) ne dit rien sur θ (chiralité)

Une famille continue de super-enroulements possibles



bande
hydrophobe
enfouie

Énergie de déformation élastique

$$L = \sigma \cos \theta$$

$$\alpha = \frac{\sigma}{R} \sin \theta$$

$$V = 2 \int_0^\sigma \frac{1}{2} B \kappa^2 + C \tau^2 ds - FL - M\alpha$$

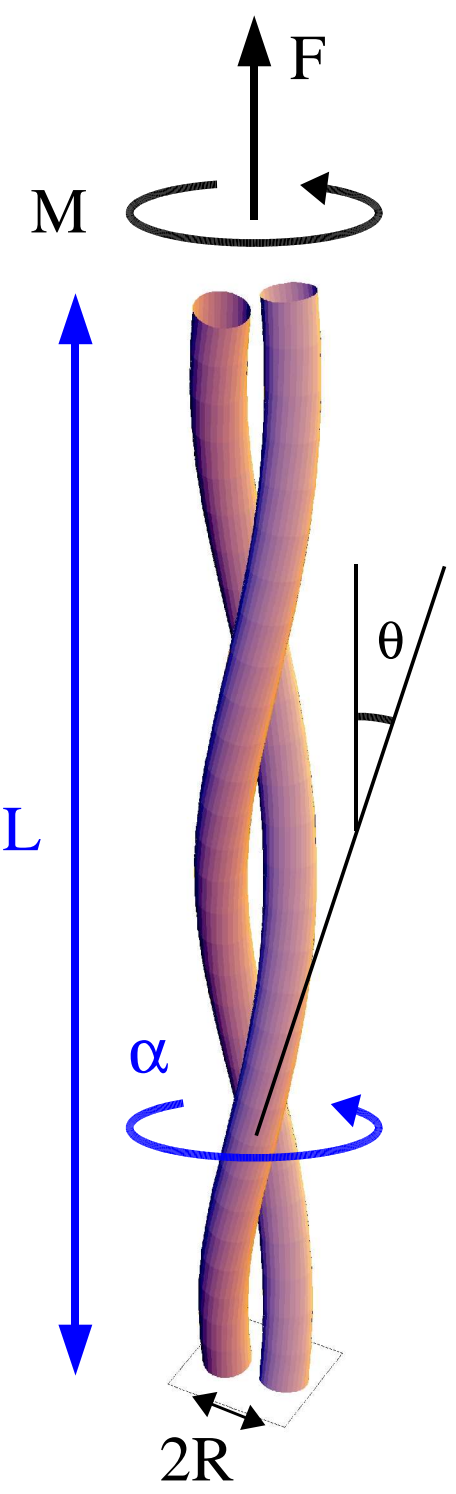
σ : longueur curviligne totale d'un brin

Hypothèses : hélice conservée sous contrainte
 θ constant de s
 extensibilité non prise en compte

courbure $\kappa = \frac{\sin \theta \sin \theta}{R}$

twist total $\tau = \dot{\phi} + \tau_F$

avec $\begin{cases} \dot{\phi} = -\hat{\tau} & \text{(contrainte hydrophobe)} \\ \tau_F = \frac{\sin \theta \cos \theta}{R} & \text{(torsion géométrique de Frenet de la ligne centrale)} \end{cases}$



Équilibre du super-enroulement

$$V = V[\theta] \Rightarrow \frac{dV}{d\theta} = 0$$

$$4 B \sin^3 \theta \cos \theta + 2 R C \cos(2\theta) \left(-\hat{\tau} + \frac{\sin \theta \cos \theta}{R} \right) + R^2 F \sin \theta - R M \cos \theta = 0$$

$$\text{si } F = 0 = M : \quad - \frac{2 B \sin^3 \theta \cos \theta}{R C \cos(2\theta)} = \underbrace{-\hat{\tau} + \frac{\sin \theta \cos \theta}{R}}_{\text{}} \quad (= \tau : \text{twist total})$$

$$\text{pour } \theta \ll 1 : \quad \theta \simeq \hat{\tau} R \quad (\text{Fraser \& McRae (1973)})$$

Équilibre mécanique



chiralité du super-enroulement

=

chiralité de la bande hydrophobe

Comparaison avec données structurales

diffraction rayon X, données de Harbury et al, *Nature* (1994)
GCN4 leucine-zipper

GNC4	X-ray data		model
	res/turn	rise/res	$\hat{\tau}$ (rad/A)
dimer	3.62	1.51 A	-0.039
trimer	3.60	1.53 A	-0.033
tetramer	3.59	1.52 A	-0.030



twist de la bande hydrophobe

Comparaison avec données structurales

diffraction rayon X, données de Harbury et al, *Nature* (1994)
GCN4 leucine-zipper

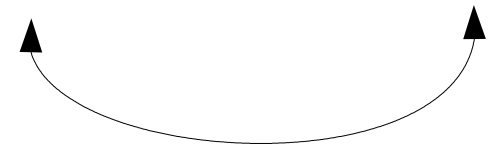
GNC4	X-ray data			model	
	res/turn	rise/res	super-helix R	$\hat{\tau}$ (rad/A)	2θ
dimer	3.62	1.51 Å	4.9 Å	-0.039	-22°
trimer	3.60	1.53 Å	6.7 Å	-0.033	-26°
tetramer	3.59	1.52 Å	7.6 Å	-0.030	-27°


$$\theta \simeq \frac{1}{2} \arcsin(2 \hat{\tau} R)$$

Comparaison avec données structurales

diffraction rayon X, données de Harbury et al, *Nature* (1994)
GCN4 leucine-zipper

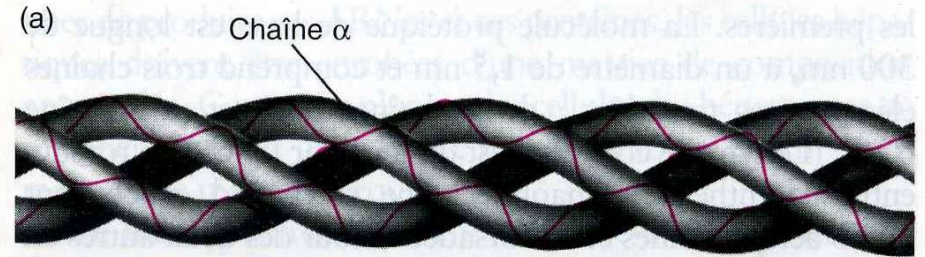
GNC4	X-ray data				model	
	res/turn	rise/res	super-helix R	super-helix 2θ	$\hat{\tau}$ (rad/A)	2θ
dimer	3.62	1.51 Å	4.9 Å	-23.4°	-0.039	-22°
trimer	3.60	1.53 Å	6.7 Å	-26.8°	-0.033	-25°
tetramer	3.59	1.52 Å	7.6 Å	-26.0°	-0.030	-26°



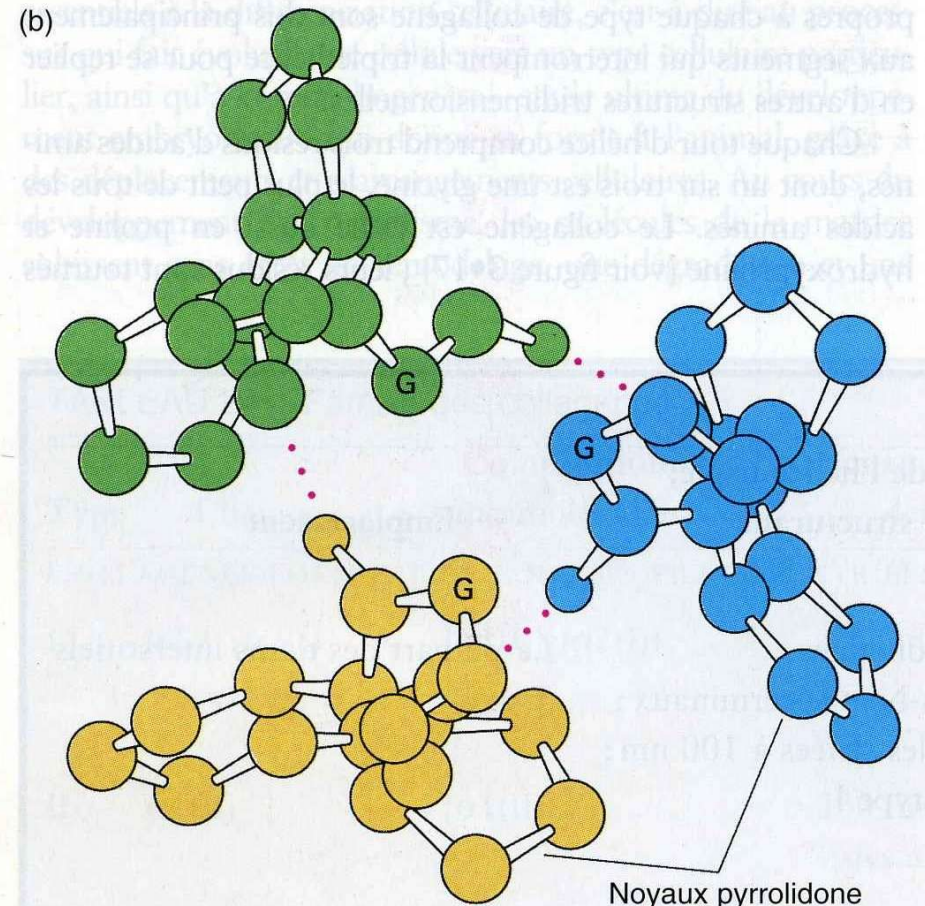
bonne correspondance

Triple hélice du collagène

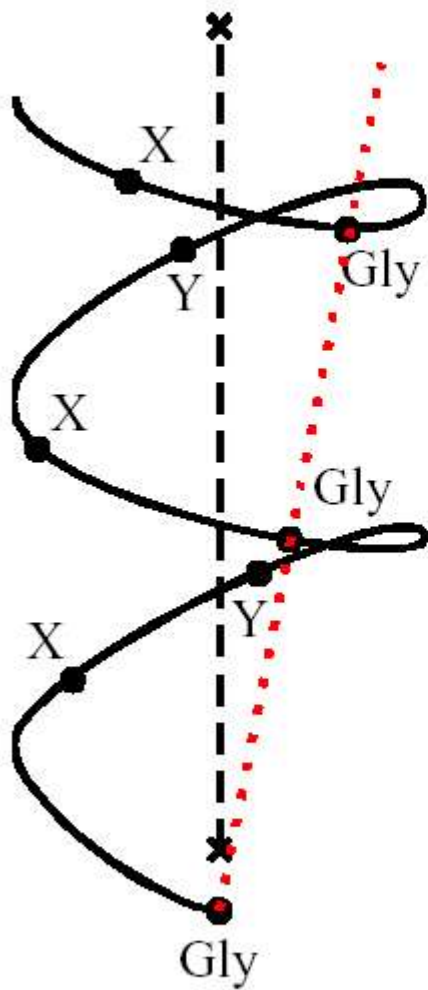
- Protéine fibreuse (os, tendon).
- 25% de la masse protéinique du corps humain.
- Filaments extra-cellulaires (au contraire de l'actine, kératine).
- Hiérarchie : organisation de fibres.
- Tropocollagène : triple hélice.
- Chaque brin compte 1050 résidus.
- Chaque brin est lui même une hélice : polymère $(\text{Gly-X-Y})_n$



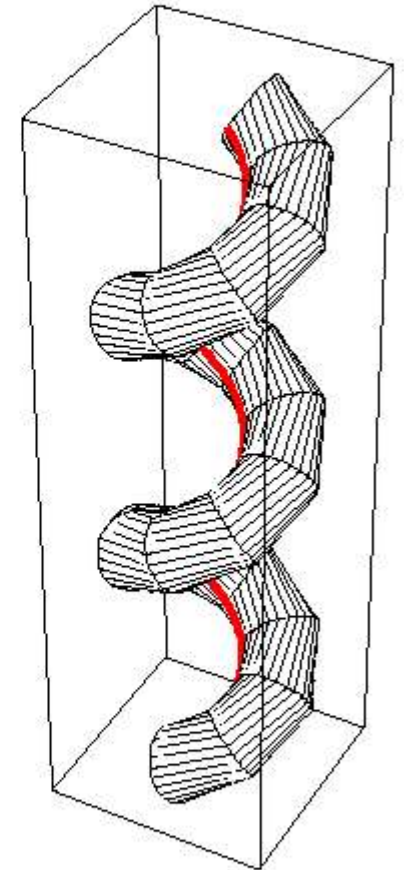
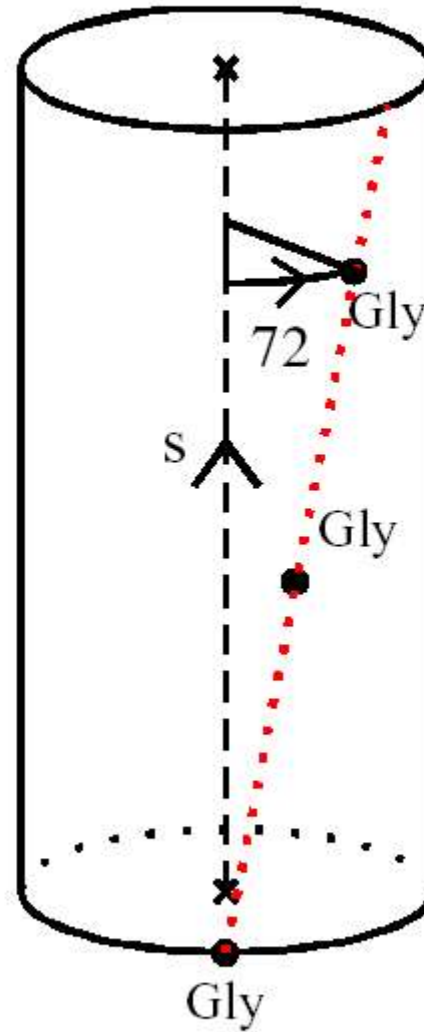
Fragment d'une molécule de collagène, une hélice triple de pas droit



Collagène : les résidus de Glycine



17,16 Å



3.3 résidus /tour

$$\hat{\tau} = 0.0732 \text{ rad} / \text{Å}$$

$$\phi' = -\hat{\tau}$$

Comparaison avec données structurales

diffraction rayon X, données de Bella et al (1994)

collagen trimer	X-ray data			model	
	res/turn	rise/res	super-helix R	$\hat{\tau}$ (rad/Å)	2θ
	3.3	2.86 Å	2.8 Å	+0.073	+24°


$$\theta \simeq \frac{1}{2} \arcsin(2 \hat{\tau} R)$$

Comparaison avec données structurales

diffraction rayon X, données de Bella et al (1994)

collagen trimer	X-ray data				model	
	res/turn	rise/res	super-helix R	super-helix 2θ	$\hat{\tau}$ (rad/A)	2θ
	3.3	2.86 Å	2.8 Å	+23°	+0.073	+24°


$$\theta \simeq \frac{1}{2} \arcsin(2 \hat{\tau} R)$$

Comparaison avec données structurales

diffraction rayon X, données de Bella et al (1994)

collagen trimer	X-ray data				model	
	res/turn	rise/res	super-helix R	super-helix 2θ	$\hat{\tau}$ (rad/A)	2θ
	3.3	2.86 Å	2.8 Å	+23°	+0.073	+24°

$$\theta \simeq \frac{1}{2} \arcsin(2 \hat{\tau} R)$$

$$(\sin(2\theta) = 2 \hat{\tau} R)$$

Équation d'équilibre :

$$-\frac{2 B \sin^3 \theta \cos \theta}{R C \cos(2\theta)} = -\hat{\tau} + \frac{\sin \theta \cos \theta}{R}$$

$$\frac{C}{B} = 2.3$$

élasticité : $C / B < 1$

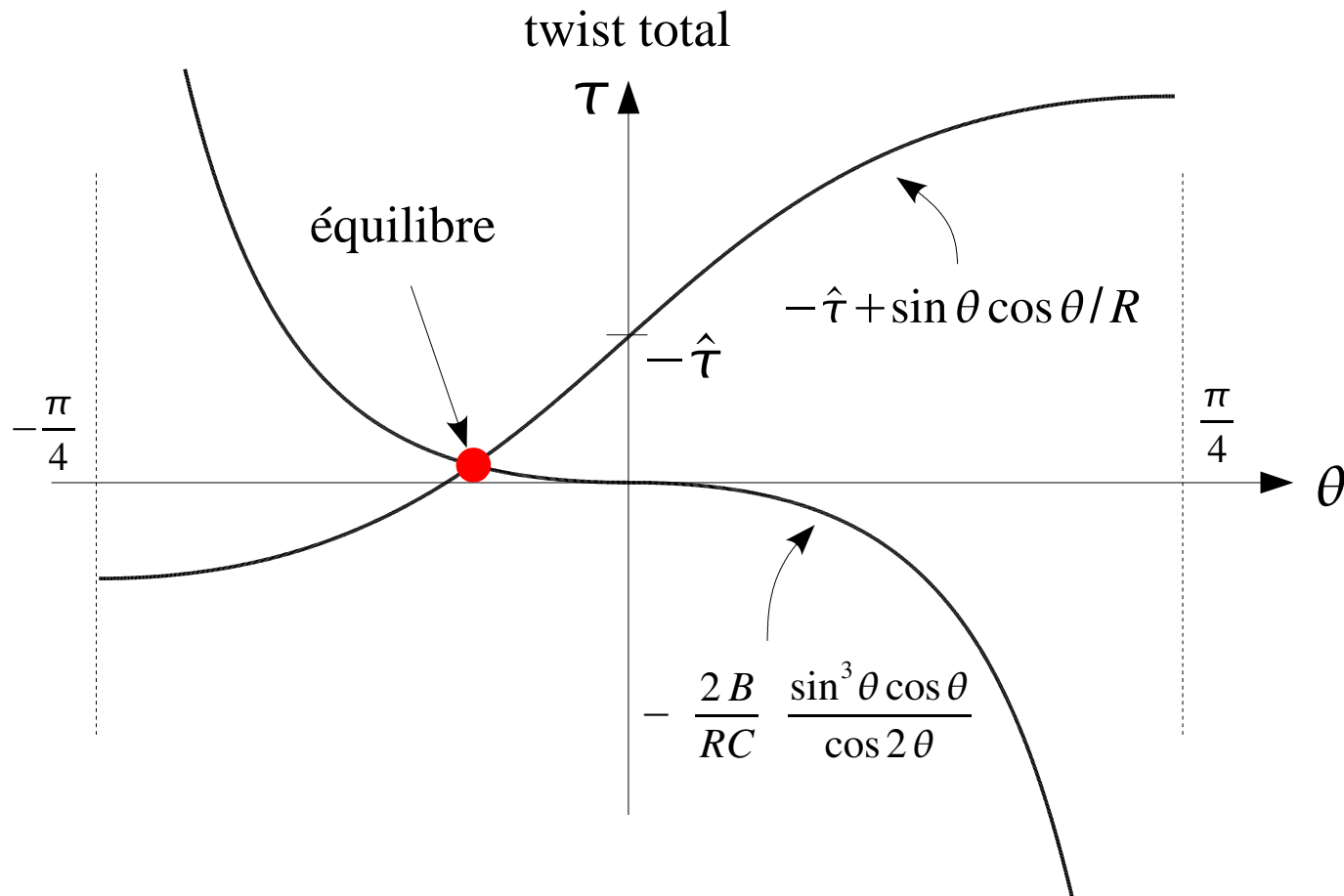
hélice $(GXY)_n$ plus facile à courber qu'à tordre

ADN : $1 < C/B < 1.5$

Résolution graphique de l'équation d'équilibre

super-enroulement isolé : $F = 0$ & $M = 0$

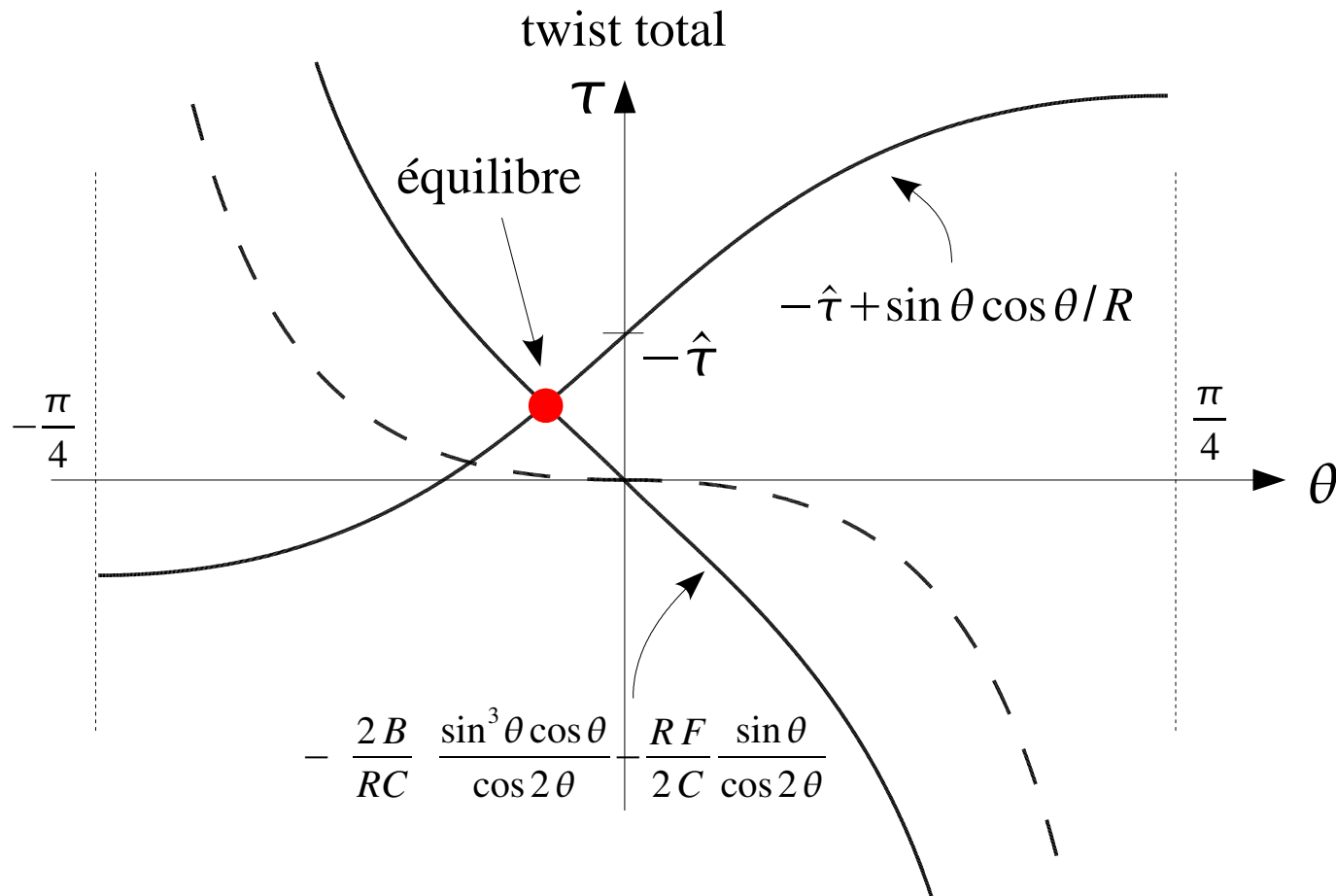
$$-\frac{2B \sin^3 \theta \cos \theta}{RC \cos 2\theta} = -\hat{\tau} + \frac{\sin \theta \cos \theta}{R} \quad (= \tau : \text{twist total})$$



Résolution graphique de l'équation d'équilibre

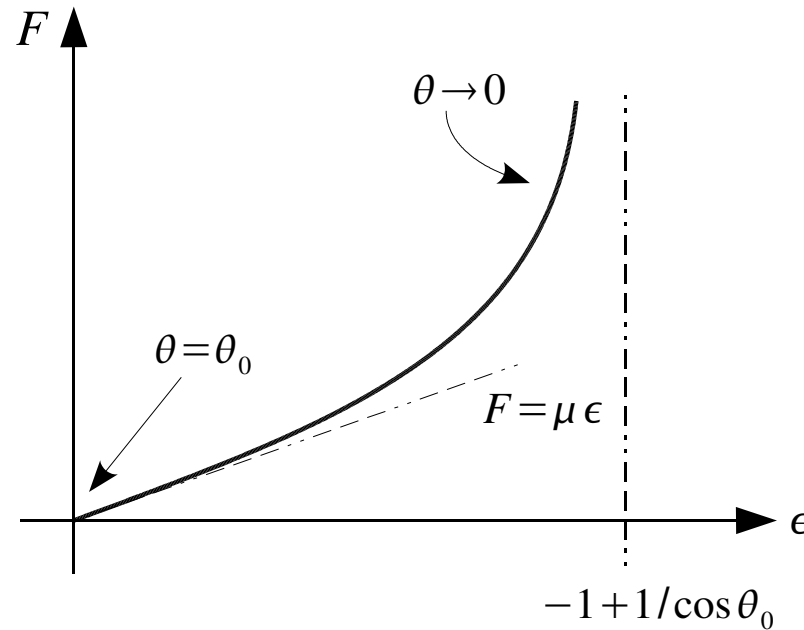
super-enroulement sous tension : $F > 0$ & $M = 0$

$$-\frac{2B \sin^3 \theta \cos \theta}{RC \cos 2\theta} - \frac{RF}{2C} \frac{\sin \theta}{\cos 2\theta} = -\hat{\tau} + \frac{\sin \theta \cos \theta}{R} \quad (= \tau: \text{twist total})$$



Réponse en extension

$$F = \frac{2}{R^2} \frac{\cos 2\theta}{\sin \theta} \left[\frac{C}{2} (\sin 2\theta_0 - \sin 2\theta) + B (\tan 2\theta_0 \sin^2 \theta_0 - \tan 2\theta \sin^2 \theta) \right]$$



$$\mu = \left. \frac{\partial F}{\partial \epsilon} \right|_{\theta_0} = \frac{2C}{R^2 \theta_0^2}$$

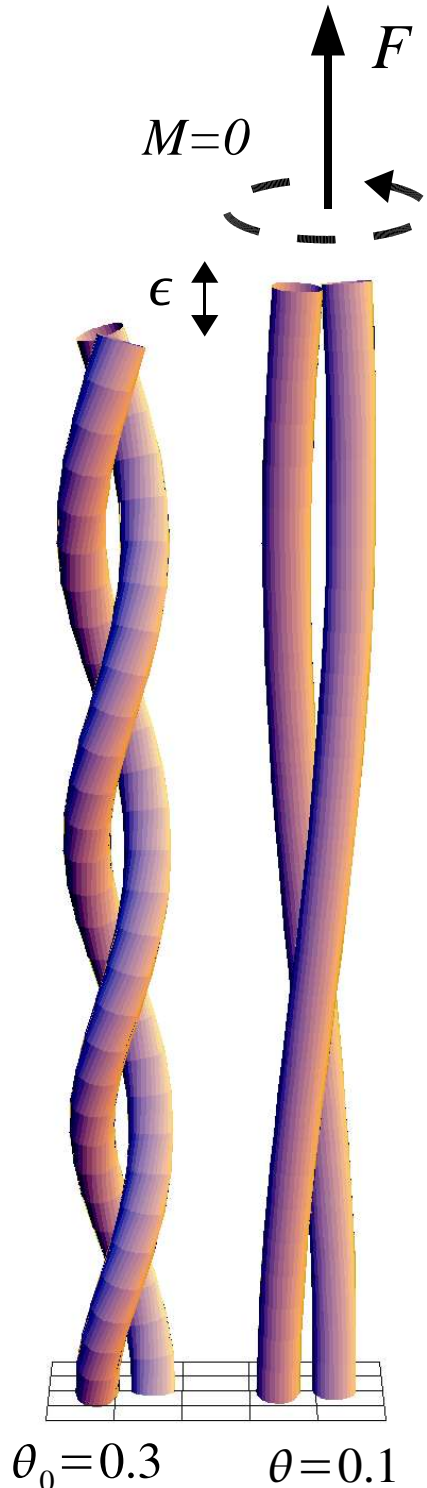
$$\epsilon = \frac{\cos \theta}{\cos \theta_0} - 1$$

$$(\theta_0 = 10^\circ \text{ \& } R = 5 \text{ A}) \rightarrow \mu = 80 \text{ nN (!)}$$

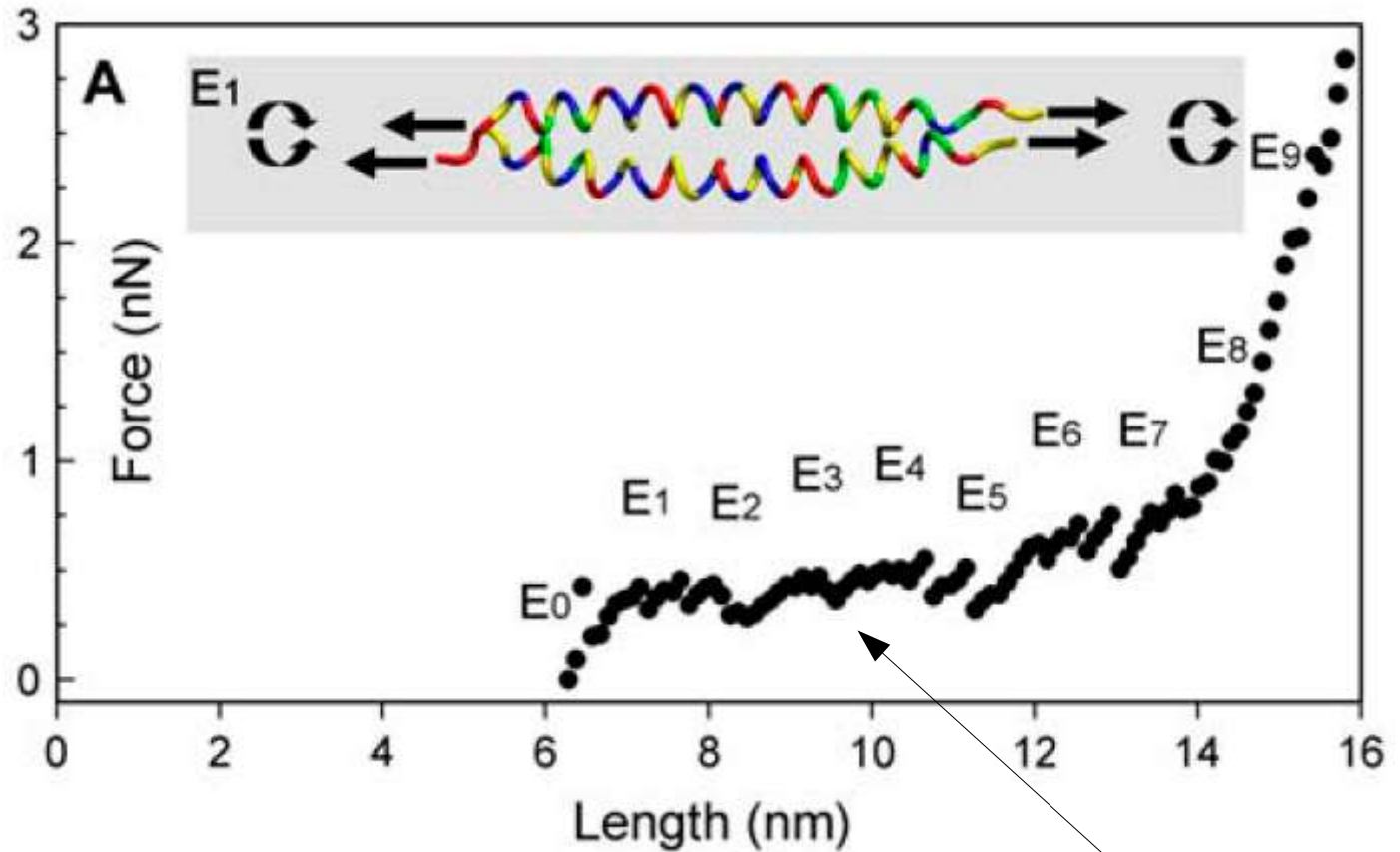
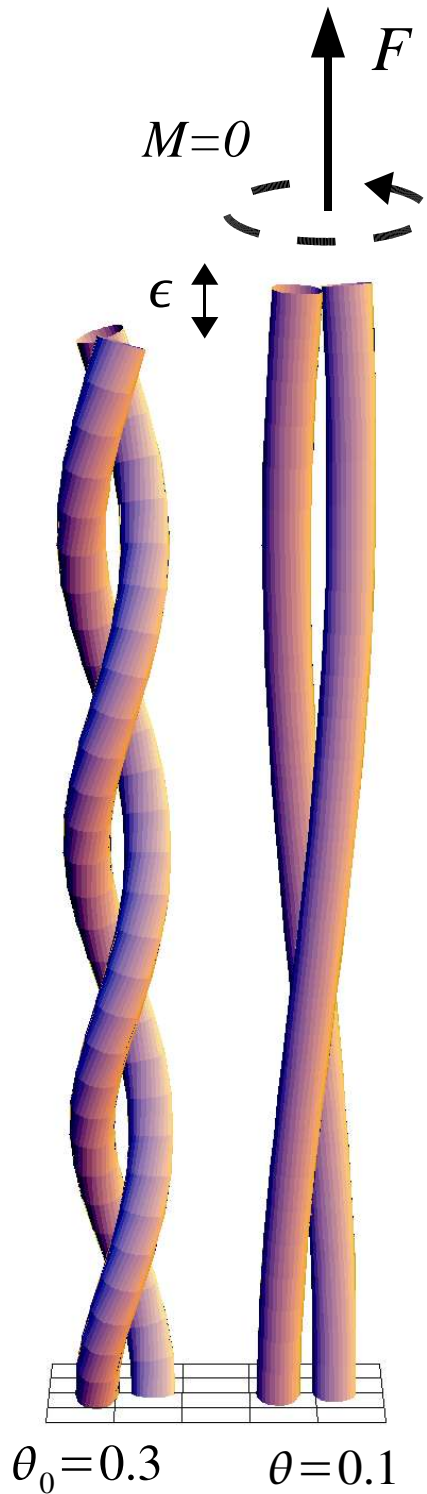
$$\epsilon = 1\% \rightarrow F = 800 \text{ pN (!)}$$

liaisons hydrogène cassent bien avant

Remarque : structure extensible même si éléments inextensibles
couplage extension - rotation



Réponse en extension

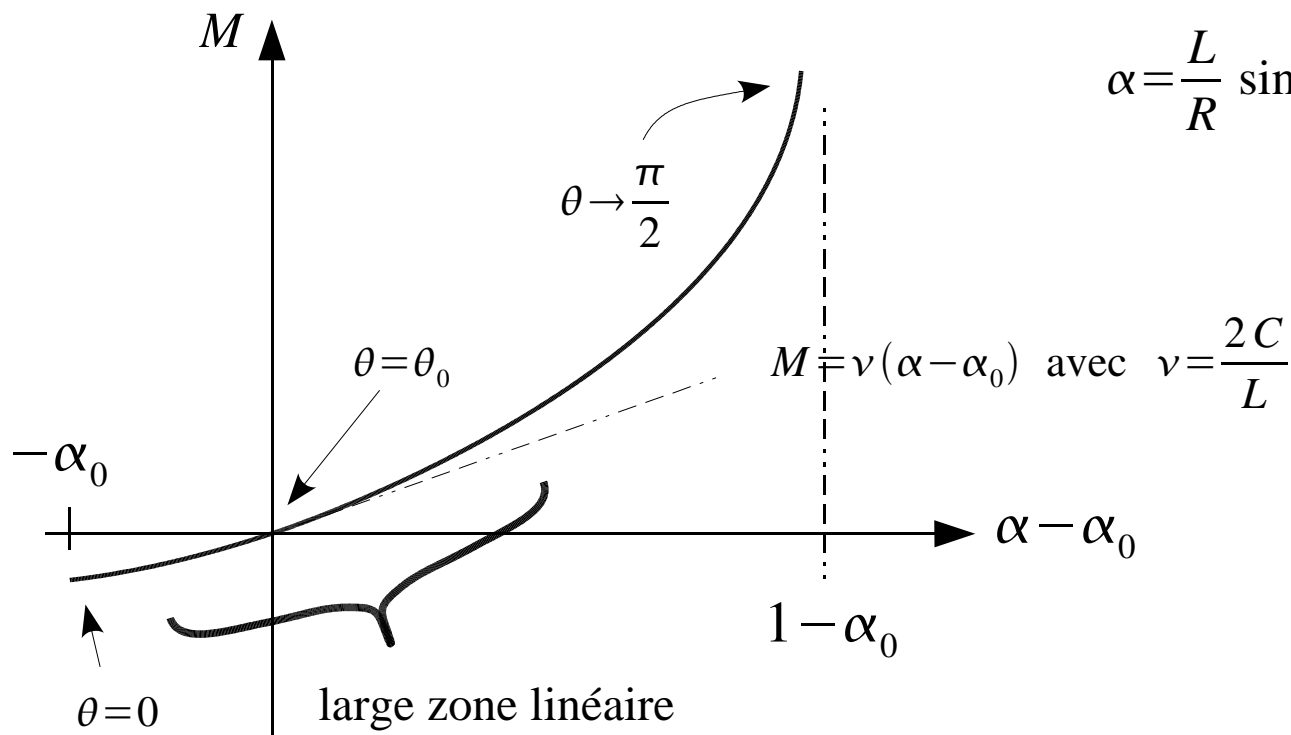
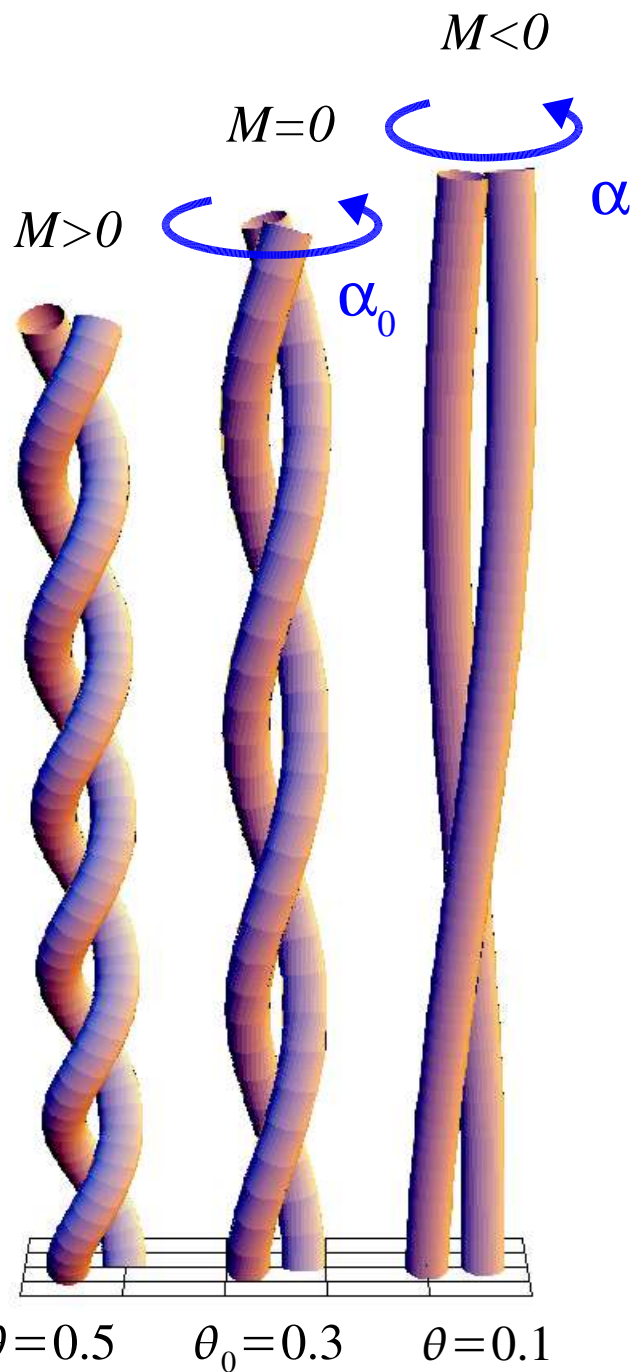


Simulations mécanique moléculaire sur la partie S2 de Beta-cardiac myosin (MYH7)
Root et al, *Biophysical Journal* (2006)

$$F=0$$

Réponse en rotation

$$M = -\frac{2}{R} \frac{\cos 2\theta}{\cos \theta} \left[\frac{C}{2} (\sin 2\theta_0 - \sin 2\theta) + B (\tan 2\theta_0 \sin^2 \theta_0 - \tan 2\theta \sin^2 \theta) \right]$$



$$\alpha = \frac{L}{R} \sin \theta$$

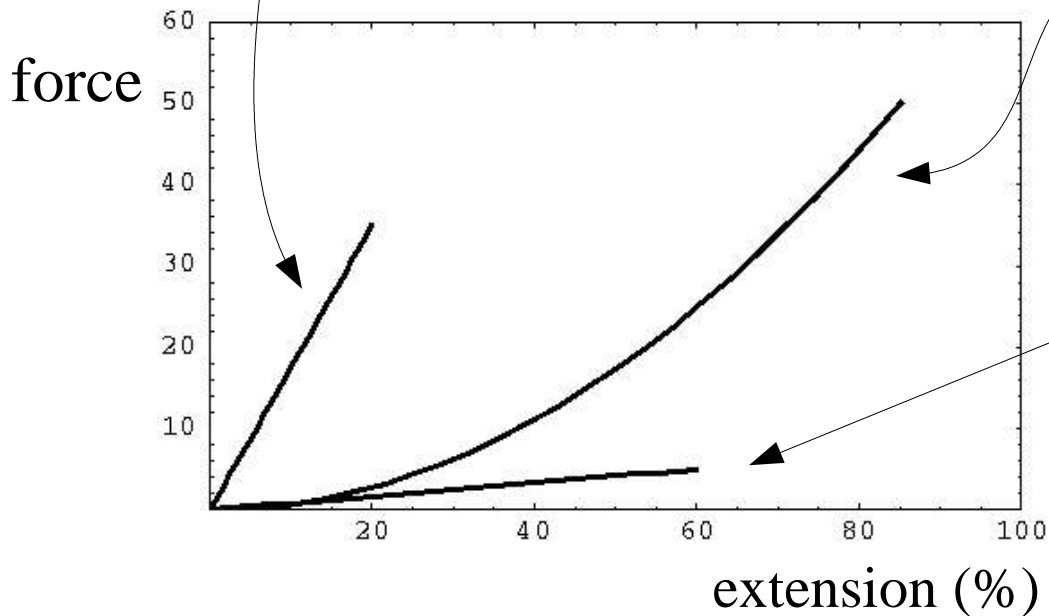
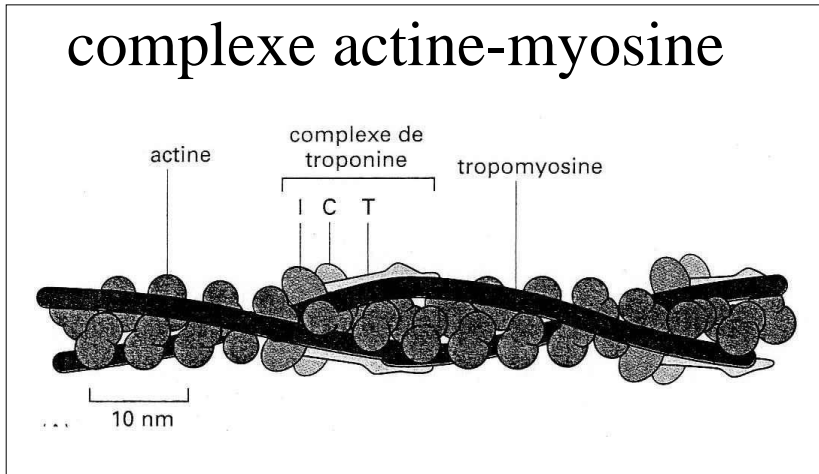
Partie S2 de Beta-cardiac myosin (MYH7) :

$L = 6 \text{ nm}$ donc $v = 140 \text{ pN nm}$

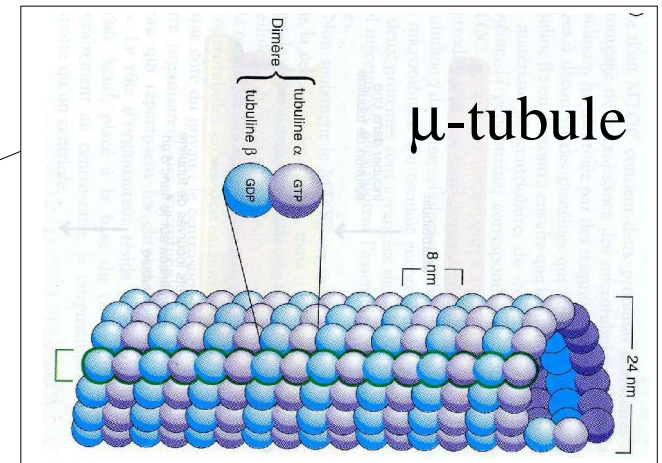
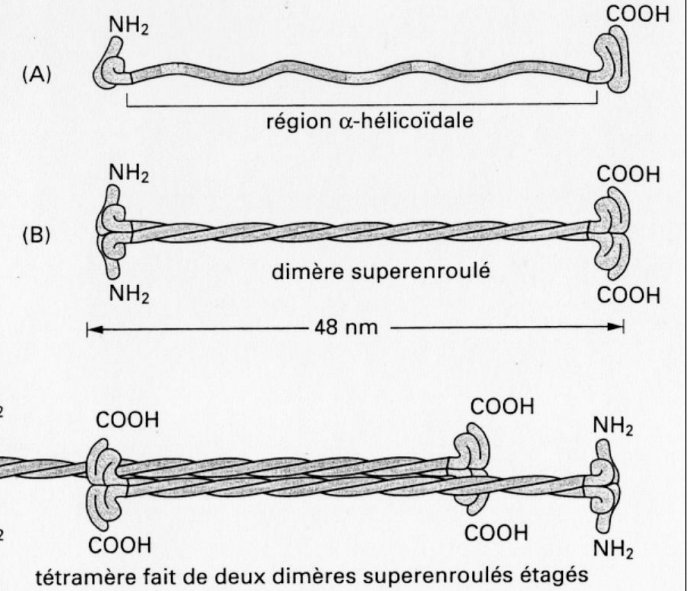
$\Rightarrow M = 3 \text{ pN nm}$ pour 1% de rotation

Diversité des protéines fibreuses

complexe actine-myosine



α -kératine



résistance rupture
rigide en extensibilité

Janmey et al., J. Cell Biol. (1991)