

Structures Secondaires

Définition et Attribution

Définition

- Organisation du squelette polypeptidique dans des conformations particulières en principe répétitives et de fréquence significative.

2 types majoritaires: l' hélice α et le feuillet β /brin β

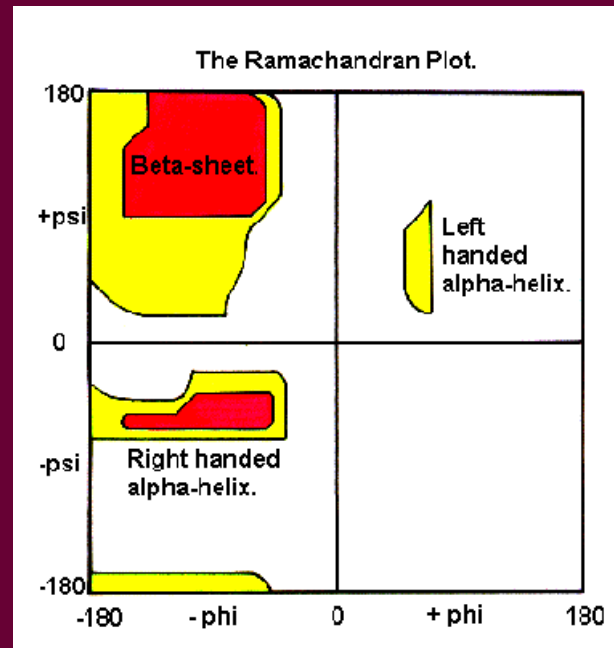
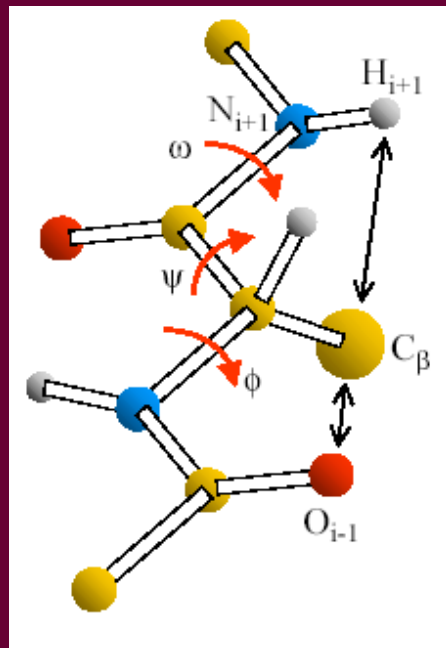
Différences majeures :

hélice α : locale, résidus proches dans la séquence

feuillet β : non locale, résidus éloignés dans la séquence

Les structures secondaires en termes d'angles ϕ, ψ

- Diagramme de Ramachandran



Conformation	Phi	Psi	Omega	Residues per turn	Translation per residue
Antiparallel beta	-139	+135	-178	2.0	3.4
Parallel beta	-119	+113	180	2.0	3.2
alpha helix	-57	-47	180	3.6	1.5
3-10 helix	-49	-26	180	3.0	2.0
Xi-helix	-57	-70	180	4.4	1.15
Polyproline I	-83	+158	0	3.33	1.9
Polyproline II	-78	+149	180	3.0	3.12
Polyproline III	-80	+150	180	3.0	3.1

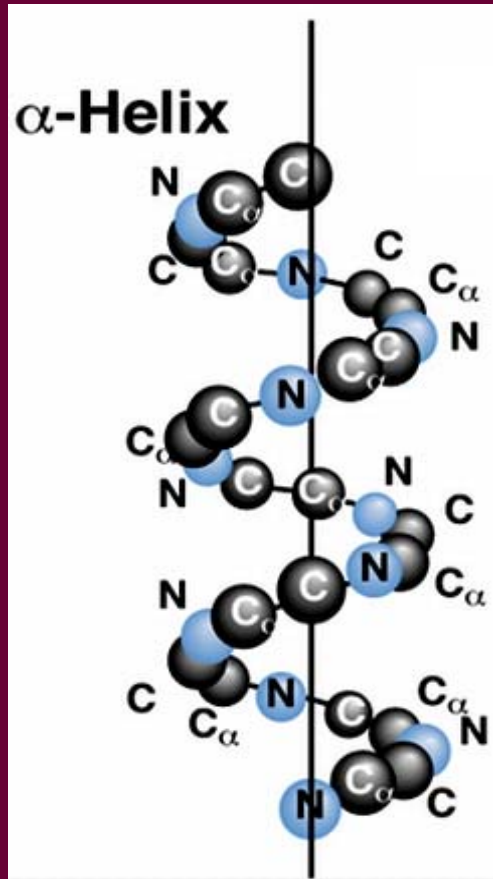
Helice α

β

Feuillet

Une seule chaîne
Liaisons H $i, i+4$
-C=O --- H-N-

~10-12 résidus
en moyenne
(PG)



- Liaison H longue distance
- ~4-5 résidus en moyenne
- Torsion squelette

Quelques caractéristiques:

- **α -helice (30-35%)**

- ✍ liaison hydrogène entre C=O & NH $i, i+4$
- ✍ 3.6 résidus / tour, 1.5 Å hauteur / résidu
- ✍ Typiquement main droite
- ✍ α -helice formateurs: A,C,L,M,E,Q,H,K

- **feuillet β / brin β / (20-25%)**

- ✍ liaison hydrogène entre groupements à travers des brins
- ✍ Forment des feuillets plissés parallèles et antiparallèles
- ✍ 2 résidus par tour. 3.5 Å entre résidus adjacents.
- ✍ résidus alternent au dessus et au dessous du feuillet
- ✍ Feuillet β formateurs: V,I,P,T,W

Les boucles

- Non hélice non feuillet ~40 à 50%: changement de direction de la chaîne polypeptidique
- MAIS il existe des structures caractéristiques: Les coudes ou tours
 - 4 résidus
 - Liaison H entre i et i+3
 - Polaire, près de la surface
 - ~ 8 types différents.
 - Zones bien caractéristiques dans la carte de Ramanchadran
 - Formateurs de coude β :S,D,N,P,R
- Les « random coils » = tout le reste en gros
 - Pas de structures régulières

Les états:

- Kabsch & Sander: 8 états

- H: α -helix
- G: 3_{10} helix
- I: π -helix
- E: β -strand
- B: bridge
- T: β -turn
- S: bend
- C: coil

- Classique 3 états

- H: α -helix
- E: β -strand
- C: coil

Attribution: les algorithmes

- ✍ DSSP (Kabsch & Sander, 1983) basé sur le réseau de liaison hydrogène
- ✍ Define (Richards & Kundrot, 1988) basé sur les distances C_α pour des structures secondaires idéales
- ✍ P-Curve (Sklenar & al) basé sur les propriétés de l'axe hélicoïdal
- ✍ Stride : extension de DSSP avec prise en compte des angles de torsion.
- ✍ Psea (Labesse et al) : basé sur les angles α et τ décrivant respectivement 3 et 4 C_α consécutifs.

DSSP: Dictionary of Secondary Structure of Proteins

- ✍ Critères de liaison hydrogène: $\text{NH} \cdots \text{O} > 120^\circ$, et $\text{H} \cdots \text{O} < 2.5 \text{ \AA}$
- ✍ Calcul de l'énergie de liaison hydrogène coulombienne
 E avec $\delta_1 = 0.42 e$ et $\delta_2 = 0.20 e$, charges polaires de C, O et NH respectivement (e charge électronique élémentaire)
 $E < -2 \text{ kJ/mol} \sim -0.5 \text{ kcal/mol}$. $E \sim -12 \text{ kJ/mol}$ bonne liaison H
- ✍ **Hélice α** commence si 2 HB $i, i+4$ consécutives, 3_{10} si 2 HB $i, i+3$ et π si 2 HB $i, i+5$ et une longueur minimale de 2 résidus.
- ✍ Extrémités en coudes

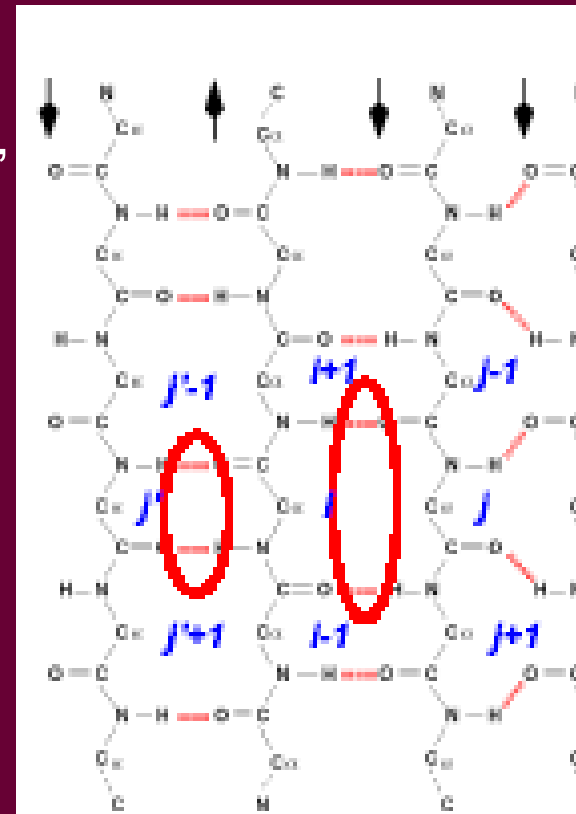
$$E = f * \delta_1 * \delta_2 * \left(\frac{1}{r_{NO}} + \frac{1}{r_{HC'}} - \frac{1}{r_{HO}} - \frac{1}{r_{NC'}} \right)$$

$$f = 1390 * \frac{\text{\AA} * \text{kJ}}{e^2 * \text{mol}}$$

- ✍ Problème des positions des hydrogènes non fournies en X-ray.

DSSP (suite)

- ✍ **Brins** : définis sur la base de « ponts » (bridges)
- ✍ 2 triplets non recouvrant $i-1, i, i+1 \rightarrow j-1, j, j+1$
- ✍ Résidus ayant soit 2 liaisons H dans le feuillet ou entourés de 2 liaisons H
- ✍ Pont anti// $i \rightarrow j, j \rightarrow i, i-1 \rightarrow j+1, i+1 \rightarrow j-1$
- ✍ Pont // $i-1 \rightarrow j, j \rightarrow i+1, j-1 \rightarrow i, i \rightarrow j+1$
- ✍ minimum 2 résidus à chaque segment partenaire.
- ✍ Existence de « bulge »
- ✍ Si résidus isolés « bridge »



Stride Structural IDentification method

- Energie liaison H empirique dérivée de la géométrie des liaisons H dans les polypeptides, peptides
 - ✍ $E_{hb} = f(d_{NO}, 3 \text{ angles})$
- Critères d'angles φ, ψ confèrent des propensions α, β selon la proximité par rapport aux régions de la carte de Ramachandran
- Optimisation des paramètres de façon à reproduire les attributions réalisées par des cristallographes sur un jeu de protéines par des critères visuels.

Stride (suite)

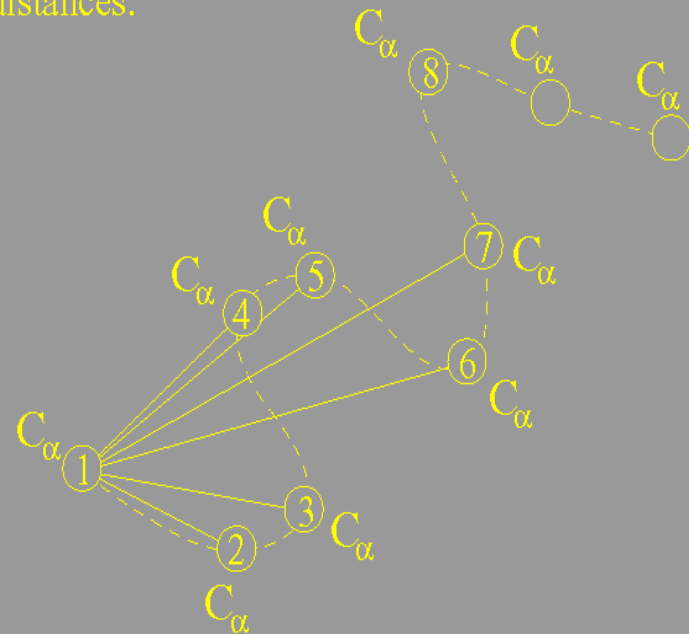
- Hélice si 2 résidus consécutifs $i, i+4$ HB (idem DSSP)
 - ✍ mais allongée si les résidus ont des φ, ψ acceptables
 - ✍ Éliminée si φ, ψ défavorables.
- Feuillet (pas de catégories) : 2 résidus au moins chacun dans 1 des 5 conformations HB. Critères φ, ψ appliqués à la fin

DEFINE

- Critères de distance $C\alpha$ - $C\alpha$ par rapport à un masque linéaire de distance des struc.sec. idéales.

Defines linear mask distances:

$$\begin{aligned}d_{12} &= 3.75 \text{ \AA} \\d_{13} &= 5.36 \text{ \AA} \\d_{14} &= 5.02 \text{ \AA} \\d_{15} &= 6.11 \text{ \AA} \\d_{16} &= 8.53 \text{ \AA} \\d_{17} &= 9.75 \text{ \AA} \\d_{18} &= 10.43 \text{ \AA} \\d_{1.} &= \dots\end{aligned}$$



DEFINE (suite)

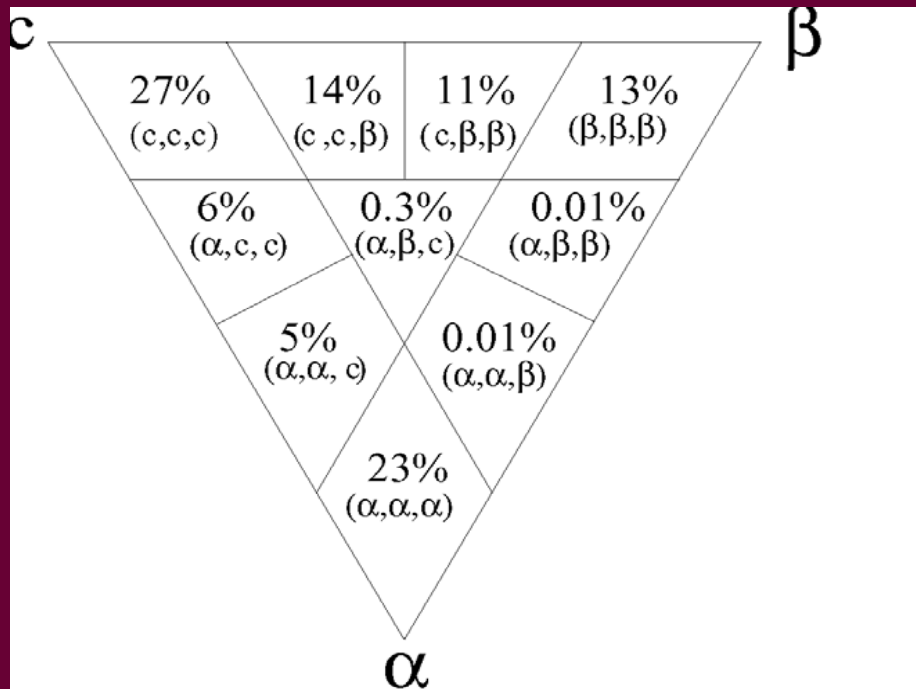
- Etapes :
 - ✍ 1) Détection des correspondances exactes
 - ✍ 2) allongement et/ou jonction en permettant des irrégularités modérées ou des courbures.
 - ✍ vérification si les hélices commencent ou se terminent en 3_{10} ou π mais pas d'attribution individuelle de ces structures.
- Localisation des début et fin d'hélice, feuillet β , (au moins 4 résidus) coudes abruptes, boucles Ω . Attention, Define peut attribuer des brins non appariés.

Pcurve

- Définit un axe hélicoïdal optimal sur la base d'un système d'axes passant par les plans peptidiques. Ensemble de paramètres hélicoïdaux (rayon de l'hélice, inclinaison, torsion et roulis) décrivant les différences entre plans peptidiques successifs.
- Définition des Struc.Sec. sur la base de ces paramètres.
- Avantage : prend en compte la courbure des hélices et des brins.

Comparaison DSSP, PCURVE DEFINE

- Etude menée sur 154 protéines non homologues (Colloc'h et al 1993)



Correspondance
3 méthodes: 63%
DEFINE-DSSP : 74%
DEFINE-Pcurve: 74%
Pcurve-DSSP: 79%

DSSP-Stride: 96%

Comparaison (suite)

- Les derniers résidus sont souvent attribués à la même structure secondaire (même si pas de liaison H).
Difficulté de définir les extrémités
- DEFINE: accommode des distorsions importantes.
Beaucoup de str.sec. Plus de 2 fois plus de brin de longueur 4 que les autres
- DSSP: le seul avec un pic marqué pour les hélices de 4 résidus. (1 seul tour)
- PCurve : long segment de str.sec.

Propriétés Structurales

- Examen des propriétés de surface

- ✍ Aire Surface :

- Pourquoi ? Objet sur lequel les interactions vont se produire. Important pour le "docking" . Energie hydrophobe est proportionnelle à la surface accessible
 - Comment:

- Une sphere de rayon donnée (1.4 Å pour une molécule d'eau) roule sur la surface et on observe la localisation des centres de la sphère.

- Surface de points

- Différentiable (important !)

Propriétés Structurales

✍ Aire de la surface accessible

(Lee & Richards 1970)

- Direction arbitraire le long de laquelle la molécule est vue.
- Découpage en plans perpendiculaires à cette direction
- Dans chaque section, boucle sur tous les atomes. Rayon atome = $R_{vdw} + R_{solvant}$
- Pour chaque atome, détermine le cercle correspondant à l'intersection de la sphère avec le plan de coupe. Élimination de tous les arcs de ce cercle, occulté par les cercles des autres atomes.
- Multiplie la quantité totale de longueur d'arc non occulté par l'épaisseur de la section. Somme sur tous les atomes et sur toutes les sections pour obtenir l'aire totale.

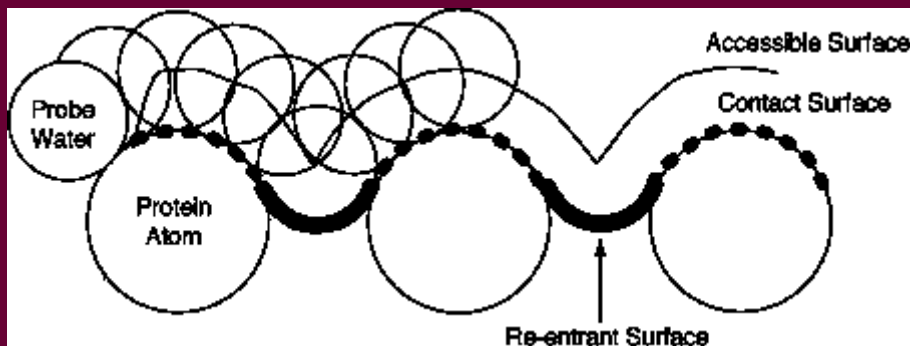
Propriétés Structurales

Shrake & Rupley

- Chaque atome est entouré d'une sphère de points uniformément espacés.
- Enlève tous les points contenus dans les autres sphères. Le nombre total de points restants : Surface accessible

✍ Surface moléculaire:

- Prise en compte de la surface réentrante.



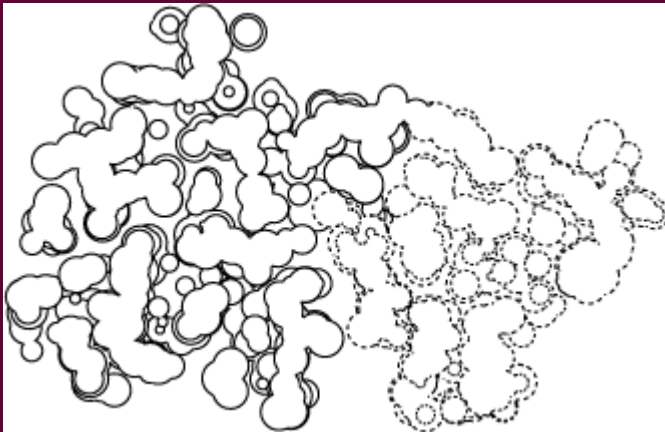
$SM = \text{Surface contact} + \text{Surface réentrante.}$

Propriétés Structurales

- Accessibilité : rapport entre la surface d'un résidu dans la protéine et sa surface dans une petite molécule où il est très peu occulté.

Propriétés Structurales

- Volume moléculaire:
 - ✍ Mesure l'efficacité de l'empaquetage.
 - ✍ Les résidus et les atomes occupent des quantités d'espace bien définis.

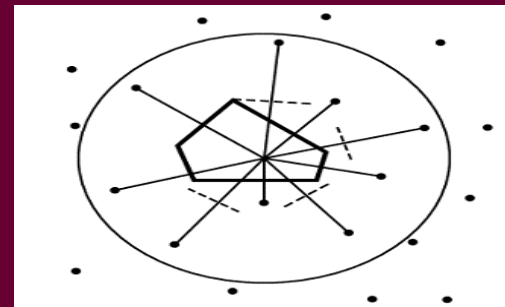
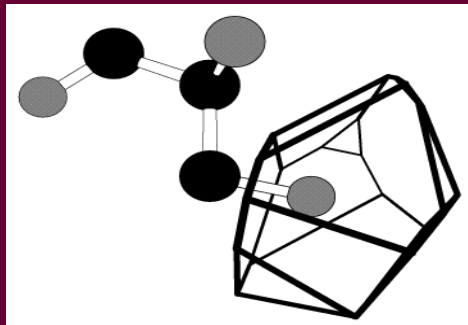


Empaquetage
étroit dans une
protéine

Propriétés Structurales

- ✍ Calcul à l'aide des polyèdres de Voronoi.
- Si les polyèdres sont construits autour des atomes dans un système périodique, il n'y aura aucune cavité, ni trous.
 - Volume de Voronoi est une moyenne, pondérée par la surface de contact avec le voisin, des distances a tous les voisins,

3D



2D

Propriétés Structurales

- Efficacité du packing: Rapport des volumes de l'enveloppe VDW au volume de l'espace occupé (défini par le volume des cellules de Voronoi).
Problème : Il faut des voisins!
- Autre mesure de compacité :

Ni normale à la
surface, et V_i

"..."

Propriétés Structurales

- Autre mesure de compacité :

$$\text{Compacité} = \frac{(\text{AireSurfaceAccessible})}{(36 \pi \rho \text{VOL}^2)^{\frac{1}{3}}}$$

ASA divisée par la surface minimale possible i.e surface d'une sphère de volume égale à celle de la structure

$$\text{VOL} = \sum_i \left(\frac{1}{3} \pi \text{ASA}(\mathbf{N}_i, \mathbf{V}_i) \right)$$

\mathbf{N}_i normale à la surface, et \mathbf{V}_i vecteur d'un point de référence à un point de la surface
Vol obtenu par intégration numérique de toutes les aires accessibles au solvant individuelles