

## EXERCICE FOLDIT

**Pourquoi est-il intéressant d'étudier la structure des protéines? Pourquoi la modéliser alors qu'il existe des méthodes expérimentales pour la déterminer?**

La séquence d'une protéine, c'est-à-dire l'enchaînement des acides aminés, ne suffit pas pour comprendre les interactions d'une protéine avec les autres molécules et donc sa fonction. En effet, lors de sa formation, la protéine ne reste pas linéaire, elle se replie pour former une structure complexe en trois dimensions. Les activités spécifiques des protéines résultent de leur architecture tridimensionnelle (quatre niveaux de structuration). Il est donc nécessaire d'étudier la structure des protéines pour comprendre et déterminer leur fonction.

Bien qu'il existe des méthodes expérimentales (telles que la diffraction des rayons X) pour déterminer la structure des protéines, ces-dernières sont coûteuses, prennent beaucoup de temps et sont difficiles à réaliser. En effet, il faut obtenir de grandes quantités de la protéine en question (pure), réussir à en faire des cristaux (étape longue qui n'est pas toujours couronnée de succès) puis accéder à un rayonnement X dans un synchrotron (très coûteux) et construire un modèle de la molécule qui rende compte des données collectées avec le synchrotron, ce qui est très complexe. Ainsi, la modélisation permet de prédire beaucoup plus rapidement la structure des protéines à partir de leur séquence en déterminant comment interagissent les groupements chimiques des acides aminés et donc comment les acides aminés vont se placer les uns par rapport aux autres. Cette méthode peut aussi être moins coûteuse étant donné que les logiciels imaginés par Zoran Popovic, par exemple, utilisent les ressources d'un très grand nombre d'ordinateurs personnels, de tailles modestes et ne nécessitent donc pas d'investir dans un supercalculateur très onéreux. Enfin, cela peut aussi être plus simple car le logiciel foldit se base sur la capacité de chaque joueur à anticiper les modifications prometteuses et non sur des méthodes difficiles à mettre en place même pour des chercheurs spécialisés.

## **Que représente le score? i.e. que signifient les points?**

Le score représente le niveau d'énergie de la protéine : plus il est élevé, plus le niveau d'énergie de la protéine est faible.

Les points pour chaque puzzle dépendent de combien vaut le puzzle et du rang du joueur par rapport aux autres pour ce puzzle. Le total des points détermine le classement global du joueur sur le site.

## **Quelles sont les forces moléculaires à l'œuvre?**

On peut calculer les forces moléculaires à l'œuvre à partir du calcul des énergies mises en jeu (la valeur de la force est égale à moins la dérivée de l'énergie par rapport à la position de l'élément).

Ainsi, on s'intéresse aux énergies du système. L'énergie totale est la somme de plusieurs types d'énergie : l'énergie d'élongation, l'énergie de déformation angulaire, l'énergie de torsion, (ces trois types d'interactions correspondent à des interactions entre atomes liés), l'énergie de déformation hors du plan, l'énergie électrostatique, l'énergie résultant des interactions de Van der Waals et l'énergie des liaisons hydrogène (ces trois types d'interactions correspondent à des interactions entre atomes pas directement liés).

## **Pourquoi regrouper les résidus hydrophobes? Est-ce identique pour une protéine membranaire?**

Les substances non polaires sont exclues par les molécules d'eau. Ainsi, le regroupement des résidus hydrophobes permet de créer un espace isolé de l'eau, où l'eau ne peut pas s'infiltrer (c'est pour cela qu'il faut éviter les espaces vides au sein de la protéines, et rapprocher les chaînes dans foldit) Cela permet aussi de contrer la dépense énergétique à rester entourés d'eau.

Le même phénomène est observable pour les protéines membranaires. Les protéines qui s'intègrent à la bicouche de lipides ont une architecture différente des protéines solubles du fait de la position de leur résidus hydrophiles ou hydrophobes: les résidus hydrophobes se regroupent au centre des structures protéiques (dans un milieu apolaire qui correspond au regroupement des queues hydrophobes des phosphoglycérolipides, de manière à ce que les portions hydrophobes de la protéine soient entourées par les parties hydrocarbonées des lipides) alors que les résidus

hydrophiles se trouvent aux interfaces, en contact avec le milieu polaire de part et d'autre de la membrane.

### **Quelle partie d'un acide aminé est impliqué dans la formation des brins beta et des hélices alpha?**

Les liaisons hydrogène qui s'établissent entre les atomes de la chaîne polypeptidique sont à l'origine de la formation des brins beta et des hélices alpha en enroulant ou pliant de façon répétitive certains segment de la chaîne.

Ces liaisons hydrogène se forment parce que dans un acide aminé, des liaisons sont polarisées (double liaison carbone oxygène de la fonction acide et liaison azote hydrogène de la fonction amine). Ainsi, le long de la chaîne polypeptidique, des liaison hydrogènes se forment entre l'atome d'oxygène (du groupement carbonyle) qui portent une charge partielle négative du fait de sa forte électronégativité et l'atome d'hydrogène (du groupement amine) qui porte une charge partielle positive du fait de la forte électronégativité de l'azote, les atomes d'hydrogène et d'oxygène étant tout deux fixés à la structure du polypeptide. Ces motifs constituent la structure secondaire des protéines.

### **Quelle fonction mathématique pourrait représenter les interactions de Van-der-Waals? liaisons hydrogène? liaisons covalentes? répulsion stérique?**

La fonction mathématique qui pourrait représenter les interactions de Van-der-Waals est :

$$E_{\text{vdw}}(r) = 4 * K [(\sigma/r)^{12} - 2(\sigma/r)^6]$$

où  $r$  est la position de l'élément,  $\sigma$  est une distance.

La fonction mathématique qui pourrait représenter les liaisons hydrogènes est :

$$E_{\text{LH}}(r) = E_M * E(\theta)$$

où  $E_M$  est le potentiel de morse ( $E_M(r) = (1 - e^{-a(r-r_0)^2})$ ),  $r_0$  est la distance d'équilibre, et  $E(\theta)$  l'énergie de déformation angulaire ( $E(\theta) = K * (\theta - \theta_0)^2$ ),  $\theta_0$  est l'angle d'équilibre

La fonction mathématique qui pourrait représenter les liaisons covalentes est :

$$E_{\text{liaison}}(r) = K * (r - r_0)^2$$

où  $K$  est la constante de force de la liaison/la rigidité du système et  $r_0$  est la distance d'équilibre

La fonction mathématique qui pourrait représenter la répulsion stérique est :

$$E_{\text{el}} = (q_1 * q_2) / (4\pi * \epsilon_0 * \epsilon_r)$$

où  $q_1 = q_2$ ,  $\epsilon_0$  le champ électrique d'équilibre

### **Pensez vous avoir expérimenté ces interactions dans le jeu? Dans quel exercice du tutoriel?**

Il est possible d'agir sur la formation de liaison hydrogène dans le jeu (exercices 3-1 et 3-2 par exemple). Wiggle essaye d'en faire un maximum par lui-même et on peut aussi attacher des « élastiques », les « Rubber Band », sur différentes parties de la protéine afin de les maintenir en place pendant wiggle, favorisant ainsi la création de liaisons hydrogène aux endroits favorables, repérés par le joueur. Elles sont représentées par des traits bleus rayés.

On peut aussi expérimenter les interactions de Van der Waals et les répulsions stériques en essayant de limiter les « clashes » (représentés par des boules rouges) grâce à shake, qui le fait par lui-même ou en déplaçant soi-même les groupements (exercice 1-1 par exemple).

On peut expérimenter les liaisons covalentes dans le sens où l'on ne peut pas modifier l'enchaînement des acides aminés de la molécules et on ne peut pas étirer la molécules et les liaisons ou casser la molécule mais seulement tirer sur les chaînes pour modifier la structure de la protéine. Je ne pense pas qu'il y ait d'exercice du tutoriel spécifique à l'expérimentation des liaisons covalentes.

On peut aussi percevoir la nécessité de regrouper les groupements hydrophobes représentés en orange au centre de la protéine et de rapprocher autant que possible les chaînes de manière à ce que l'eau ne s'infilte pas. Les groupes hydrophiles (en bleu) doivent se trouver aux interfaces pour être au maximum exposés à l'eau. Shake essaye de placer correctement les groupements et on peut aussi l'expérimenter par nous-même en cliquant et en les déplaçant (lorsque les chaînes sont trop éloignées des ronds rouges apparaissent) (exercice 2-2 par exemple).