

Module Structures et Modélisation 2009-2010

Master Intégration de Compétences (spécialité Bioinformatique)

Planning du Module (salle TA1Z)

jeu 26/11	8h-11h15	(lieu : UM2, bât. 25, salle TA1Z)
jeu 3/12	8h-11h15	(lieu : UM2, bât. 25, salle TA1Z)
jeu 10/12	8h-11h15	(lieu : UM2, bât. 25, salle TA1Z)
jeu 17/12	8h-11h15	(lieu : UM2, bât. 25, salle TA1Z)

Important: Pour chaque site Web que vous visiterez, vérifiez :

- l'origine des données (source),
- l'organisme (privé ou public) distribuant les données,
- le domaine de spécificité de ce site,
- les liens vers l'extérieur qu'ils fournissent,
- toute autre information intéressante...

Vous trouverez ce document à cette adresse:

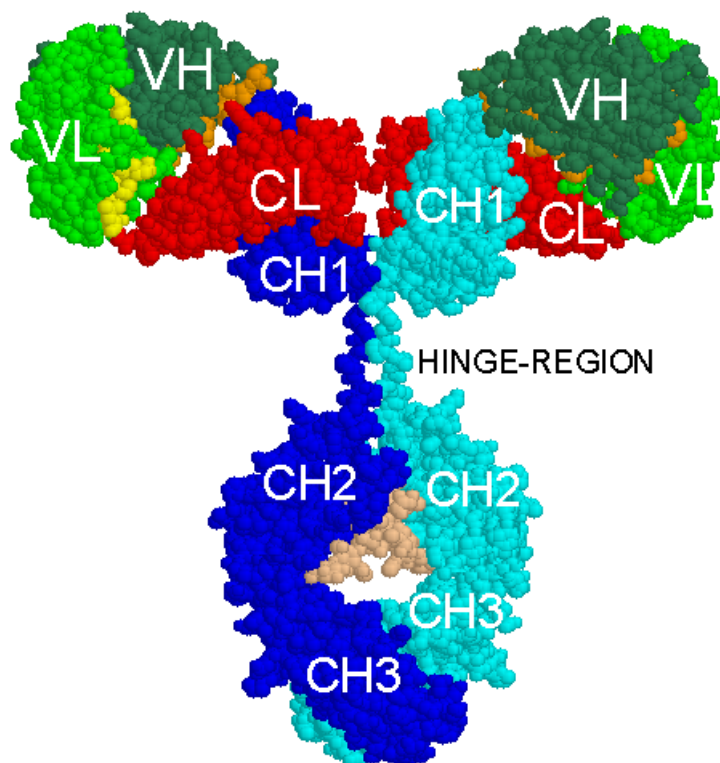
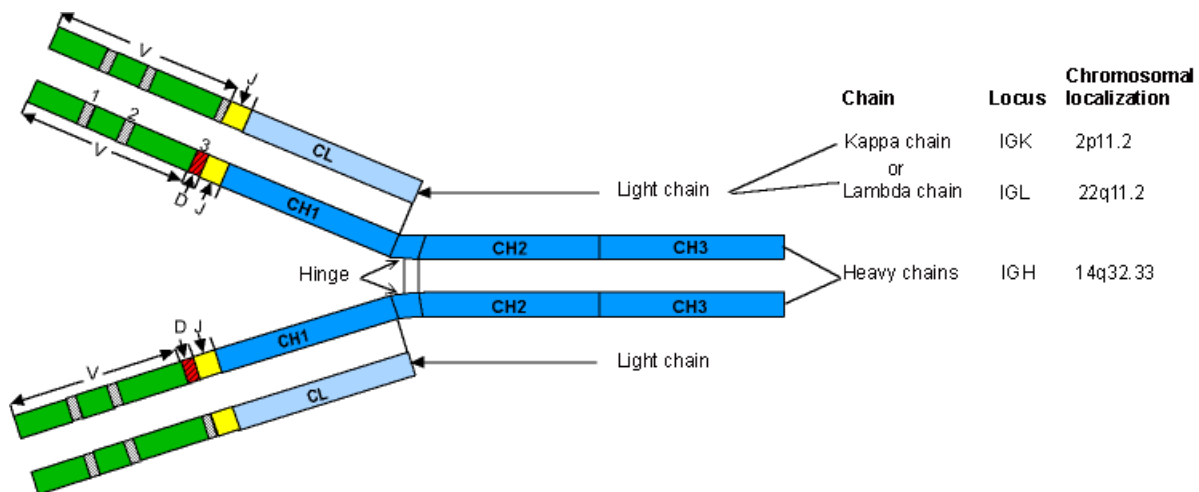
http://www.imgt.org/3Dstructure-DB/download/Module_Structure_Modelisation_2010.doc

Les immunoglobulines dans IMGT/3Dstructure-DB

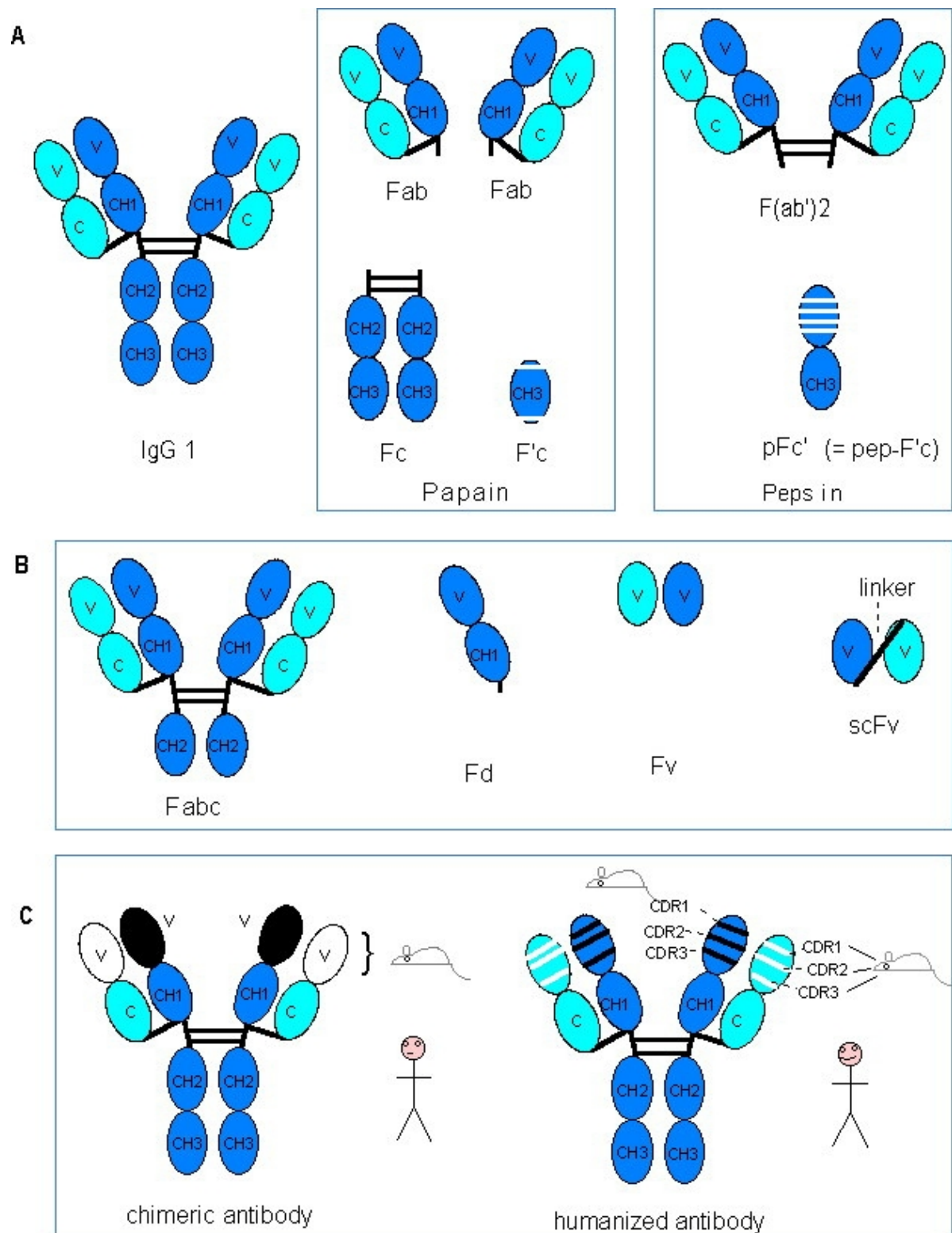
Préambule

Rappels utiles sur les immunoglobulines

- [Figure 1](#) : Les IG sont constituées de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères. Chaque chaîne est issue de la recombinaison de plusieurs gènes appartenant à des familles multigéniques.



- [Figure 2](#) : Organisation en domaines des IGs. Découpage en fragments.



Anticorps chimérique : correspond à la greffe des parties constantes des chaînes lourdes et légères (CH et CL) d'anticorps humain sur les parties variables respectives (VH et VL) d'un anticorps murin.

Anticorps humanisé : correspond à la greffe des parties hypervariables (ou complementary determining region (CDR)) d'un anticorps murin sur une immunoglobuline (Ig) humaine.

Description des immunoglobulines dans IMGT

IMGT est un système d'information, c'est-à-dire un ensemble de bases de données, d'outils et de ressources Web, spécialisé sur les immunoglobulines (IG), récepteurs T (TR) et les complexes majeurs d'histocompatibilité (MHC).

Il fournit un vocabulaire contrôlé (une [ontologie](#)) permettant une description rigoureuse des immunoglobulines. On peut citer notamment :

- les gènes et allèles sont classés en groupes et sous-groupes, par exemple l'allèle IGHV1-2*02 (gène [IGHV1-2](#) de IMGT/GENE-DB)

Allèle	Gène	Sous-groupe	Groupe
IGHV1-2*02	IGHV1-2	IGHV1	IGHV

- les domaines, chaînes et récepteurs sont décrits de façon standardisée ([liste](#) des descriptions).

IMGT/3Dstructure-DB est la base de structures 3D d'IMGT et d'INN (International Nonproprietary Names).

- Accès : <http://www.imgt.org> puis cliquez sur IMGT/3Dstructure-DB (dans IMGT databases)

I - Observation d'une immunoglobuline complète

- Quelle est la description IMGT d'un récepteur complet d'immunoglobuline, de chaîne lourde gamma 1 et de chaîne légère kappa ? (Utiliser la liste des descriptions mentionnée ci-dessus)
- Trouvez une structure humaine de ce type de récepteur en utilisant IMGT/3Dstructure-DB (choisissez une structure de type PDB).
- Identifiez les chaînes lourdes et légères, leur constitution en domaine. De combien de chaînes est composée cette structure ? Quelles sont les chaînes appariées ? (Aidez-vous de la Figure 1 au début de cet énoncé)
- Observez le fichier de coordonnées: description des molécules, des paramètres de cristallographie, de la séquence, description des structures secondaires, et des coordonnées atomiques.
- Visualisez la structure avec Jmol. Observez les domaines et les sucres se liant au CH2.
- En utilisant les options de l'applet Jmol, constatez le nombre de chaînes et le nombre de domaines.
- Colorez la chaîne H en bleu.
- Quelles sont les chaînes appariées ?
- Observez la *cassure* d'un des coudes dans la structure (entendez par *cassure* la non continuité de la structure dans l'un de ses domaines) et trouvez les acides aminés manquant sur la fiche.

II - Observation détaillée d'un domaine V-KAPPA

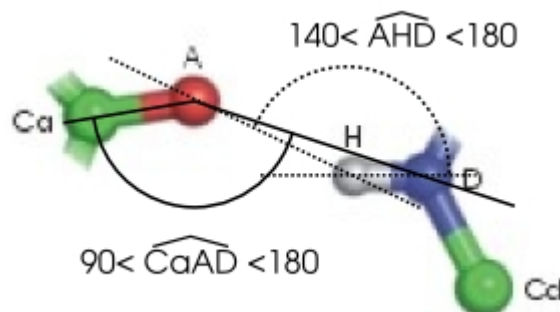
- Trouvez une structure de la protéine Len. Seules des structures de domaines V-KAPPA isolés de cette protéine ont été déterminées.
- La séquence du domaine variable, sur la fiche, présente la localisation des CDR sur la séquence ainsi que des gaps. Ces gaps correspondent à la numérotation unique des domaines de type immunoglobuline. Cette numérotation assure que les acides aminés occupant une même position, quels que soient l'espèce et le type de domaine, sont dans des positions équivalentes dans la séquence et dans la structure 3D. Les gaps dans la séquence correspondent aux positions non occupées ([voir](#) les séquences alignées du groupe IGKV humain).

- Cliquez sur *IMGT Collier de Perles*. Le Collier de Perles est une représentation en 2D de la topologie (structures secondaires) d'un domaine de type immunoglobuline relié à la numérotation unique.
- Repérez la position des CDR-IMGT.
- Notez les positions en rouge. Ces positions sont très conservées.
- Où se situe la région V et la région J sur le Collier de Perles ? Notez les séquences respectives correspondantes à chacune de ces deux régions.
- Un domaine de type immunoglobuline est composé de deux feuillets antiparallèles (on appelle aussi ce type de domaine un domaine sandwich). Trouvez la répartition des brins dans chaque feuillet à partir du Collier de Perles et vérifiez la dans l'onglet chain details.
- Visualisez la structure avec Jmol.
- Vérifiez cette répartition avec ce qu'il y a sur la fiche.
- Colorez les positions très conservées en rouge (grâce aux séquences présentes au-dessus de l'applet Jmol) et faites apparaître leur nom. Que remarque-t-on ?

III - Interaction anticorps/antigène

- Trouvez une structure FV-HEAVY_KAPPA de l'anticorps D1.3 en complexe avec le lysozyme.
- Notez le nom de la chaîne légère, de la chaîne lourde et du ligand (lysozyme).
- Visualisez la structure 3D. Affichez la représentation fil de fer (wireframe) des CDRs et du lysozyme.

Une liaison hydrogène est définie par une distance entre l'atome donneur D et l'atome accepteur A de moins de 3.2Å (figure ci-dessous). L'angle entre D, H et A doit être supérieure à 140° (et inférieure à 180°) et l'angle entre le carbone lié à l'accepteur (Ca), A et D doit être plus grand que 90° (et inférieure à 180°). Plus la distance entre H et A est grande et plus la liaison hydrogène est faible.



- Sur la fiche de la structure cliquez sur *Contact analysis*.
- Trouvez la ligne correspondant au contact entre la chaîne légère et le lysozyme. Combien y a-t-il de liaisons hydrogènes entre eux?
- Cliquez sur *details*. Trouvez les partenaires des liaisons hydrogènes.
- Retournez à la visualisation. Effacez les représentations fils de fer. Affichez la représentation fil de fer des résidus impliqués dans les liaisons hydrogènes (grâce aux séquences présentes au-dessus de l'applet Jmol).
- Calculez avec Jmol les distances associées à ces liaisons hydrogènes.
- Comment sérieusement diminuer l'affinité de cette interaction immunoglobuline/lysozyme en ne mutant qu'un résidu du lysozyme?