

Simulation des mouvements de protéines membranaires

Application aux Complexes II et III de la chaîne respiratoire

M. Beurton-Aimar¹ N. Parisey² F. Vallée¹

¹UMR 5800 - LaBRI - Université de Bordeaux

²UMR BiO3P - INRA, le Rheu

Les réactions enzymatiques

- Réactions biochimiques catalysées par des enzymes - protéines.
- **Modélisation classique**: calcul de l'évolution des concentrations des métabolites dans le temps.
- Permet de simuler l'activité des catalyseurs - les enzymes.
- **Objectifs** :
 - Identification de *seuil de dysfonctionnement*, interprétation de *mutations génétiques* ...
 - Application au diagnostic médical.

Modélisation des activités enzymatiques

- Recherche de la **vitesse de réaction**.
- Comparaison aux expériences conduites en laboratoire.
- **Conditions d'expériences** :
 - Purification de l'enzyme
 - Saturation du substrat
 - Mesure de la quantité de produit obtenu.
- Equation de Michaelis Menten :

$$v_i = \frac{v_{max} * [S]}{K_M + [S]}$$

Modélisation des activités enzymatiques

- Recherche de la **vitesse de réaction**.
- Comparaison aux expériences conduites en laboratoire.
- **Conditions d'expériences** :
 - Purification de l'enzyme
 - Saturation du substrat
 - Mesure de la quantité de produit obtenu.
- Equation de Michaelis Menten :

$$v_i = \frac{v_{max} * [S]}{K_M + [S]}$$

- Formule simpliste des comportements des enzymes.

Description des macro molécules

- Les protéines sont des **macro molécules**.
- Leur nombre est limité, comparativement aux métabolites.
- “*In vivo*” Les protéines sont en compétition pour utiliser les substrats.
- Les protéines sont en continuelle **inter-action**.
- Une **modélisation de voies métaboliques** doit intégrer cette complexité pour interpréter les vitesses obtenues.

Description des macro molécules

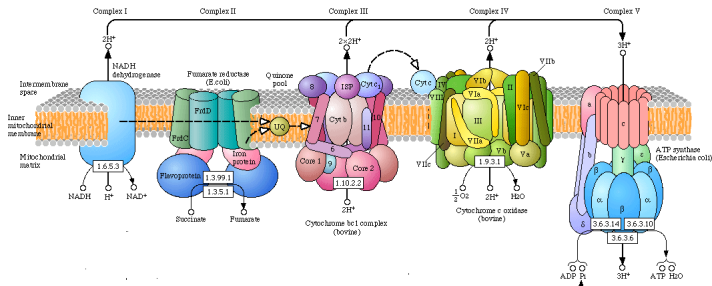
- Les protéines sont des **macro molécules**.
- Leur nombre est limité, comparativement aux métabolites.
- “*In vivo*” Les protéines sont en compétition pour utiliser les substrats.
- Les protéines sont en continuelle **inter-action**.
- Une **modélisation de voies métaboliques** doit intégrer cette complexité pour interpréter les vitesses obtenues.
- Un **même résultat numérique** peut être le résultat de **différentes situations**.

Les protéines membranaires

- Disposent d'une **structure physique - 3D**.
- Parfois connue : dynamique moléculaire, observation aux microscopes . . .
- Les "*performances*" d'une protéine sont conditionnées par sa **conformation**.
- Phénomène étudié sur des mutants : modifications génétiques, des processus d'assemblage.
- Il existe aussi des **mouvements** réguliers - ou non - ponctuant le fonctionnement d'une protéine.

Des protéines membranaires

- La chaîne respiratoire.



- Le complexe III :
 - Structure bien identifiée par cristallisation.
 - Assemblage de 11 sous unités.

Modélisation d'un Complexe protéique

- Modélisation en **dynamique moléculaire** : échelle atomique.
- Simulation sur des **grilles de calcul** : caractéristiques mémoire et capacités de calcul maximum.

Modélisation d'un Complexe protéique

- Modélisation en **dynamique moléculaire** : échelle atomique.
- Simulation sur des **grilles de calcul** : caractéristiques mémoire et capacités de calcul maximum.
- Les calculs nécessaires ne dépassent pas l'échelle de 10^{-12} seconde.
- Les réactions enzymatiques les plus rapides : 10^{-6} seconde.

Modélisation d'un Complexe protéique

- Modélisation en **dynamique moléculaire** : échelle atomique.
- Simulation sur des **grilles de calcul** : caractéristiques mémoire et capacités de calcul maximum.
- Les calculs nécessaires ne dépassent pas l'échelle de 10^{-12} seconde.
- Les réactions enzymatiques les plus rapides : 10^{-6} seconde.
- **Solution** : recherche d'**abstractions** pour atteindre des capacités de calcul à l'échelle du métabolisme.

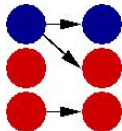
Modèles “gros grains”

- **Coarse graining**¹ : permet d’assembler plusieurs atomes en une seule entité.
- Modèles les plus connus : lipides, phospholipides....
- Suppose la description d’un ensemble de forces d’attraction/répulsion conditionnant les mouvements de chaque grain.

¹Shelley et al 2001 A coarse grain model for phospholipid simulations

Modèles “gros grains”

- **Coarse graining**¹ : permet d’assembler plusieurs atomes en une seule entité.
- Modèles les plus connus : lipides, phospholipides....
- Suppose la description d’un ensemble de forces d’attraction/répulsion conditionnant les mouvements de chaque grain.



Farago, O. "water-free" computer model for fluid bilayer membranes, J. P.

¹Shelley et al 2001 A coarse grain model for phospholipid simulations

Modèles “gros grains”

- **Coarse graining**¹ : permet d'assembler plusieurs atomes en une seule entité.
- Modèles les plus connus : lipides, phospholipides....
- Suppose la description d'un ensemble de forces d'attraction/répulsion conditionnant les mouvements de chaque grain.
- Extension du modèle aux macro molécules.

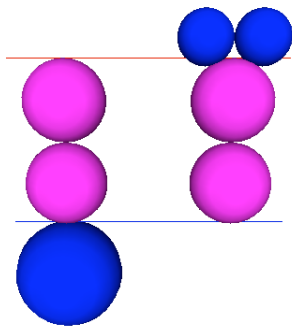
Molécule	DPPC	CII	CIII	UQ
Nb Atomes	70 (80H)	8.506	15.439	63 (90H)

¹Shelley et al 2001 A coarse grain model for phospholipid simulations

Analyse de la structure d'une protéine

- **Algorithmes de recherche des mouvements** *“possibles”*.
 - Détection des parties à articuler : HingeFind (Wriggers and Schulten, 1997)
 - Modélisation de mouvements internes : First Froda (Stephen Wells, Scott Menor, Brandon Hespeneide and M F Thorpe 2005)
- Découpage de la protéine en plusieurs ***“grains”***.
- Définition d'un ensemble de mouvements ***articulant ces grains***.
- Association de ***“petits mouvements”*** aux sites de fixation.

Complexe II - III et Modèle 3 grains



Les nouveaux problèmes à résoudre

- Grains de *taille différente*.
- Comment définir les *forces* : réutilisation du modèle de force de Lennard-Jones.
- Modélisation multi-échelles : temps et taille. Prise en compte d'interactions entre les phospholipides et les protéines.

Complexe III - Complexe II - Phospholipide

- Un nouveau modèle **3 grains multi-échelles**.
- Intégration dans une **simulation multi-agents**.

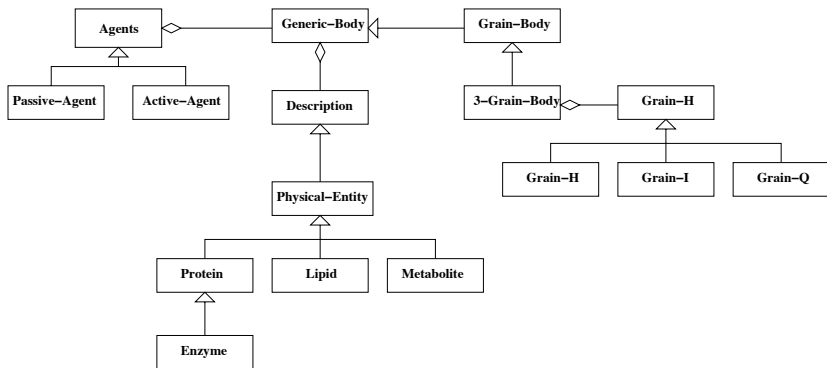
Complexe III - Complexe II - Phospholipide

- Un nouveau modèle **3 grains multi-échelles**.
- Intégration dans une **simulation multi-agents**.
 - Modélisation d'*entités situées* avec un corps physique.
 - Environnement **3D** et interactions.
 - **Modèle stochastique** : probabilité de rencontre.
 - **BASiL** : un environnement de simulation pour les processus biologiques.

Modèle BASiL

- **Agent réactif** avec un corps physique.
- 2 types : agent **passif**, agent **actif**.
- **Corps physique** implémenté avec un **modèle gros grains** pour les macro- molécules.
- **Règles de réactions biochimiques** codées pour chaque agent actif.
- Modélisation de la membrane - protéines et phospholipides, extension aux phénomènes de compartimentation (plantes).

Modèle BASiL



Perspectives autour de la modélisation multi-échelles

- Groupe SMABio : G. Hutzler (ibisc), P. Ballet (lysic), C. Bernon(irit), B. Laforge (Ipnhe)
- Simulation Multi-Agents en environnement 3D
- **Applications** :
 - simulation de systèmes complexes (nucléole, voies métaboliques complètes ...),
 - simulation de progression tumorale, modèle de Potts (cancer),
 - modélisation du système immunitaire ...
 - segmentation d'images IRM.