Journée ROMEO

Reims, 11/06/2015

Les mécanismes biomoléculaires vus par la simulation : la carte et le territoire.

Benjamin Bouvier

LG2A, FRE3517 CNRS/Université de Picardie – Jules Verne, Amiens.

Modélisation moléculaire *in silico*

La modélisation moléculaire recouvre un ensemble de techniques computationnelles visant à fournir une représentation de molécules (**la carte**) en permettant l'étude de leurs propriétés (**le territoire**).

Structure

Mécanismes

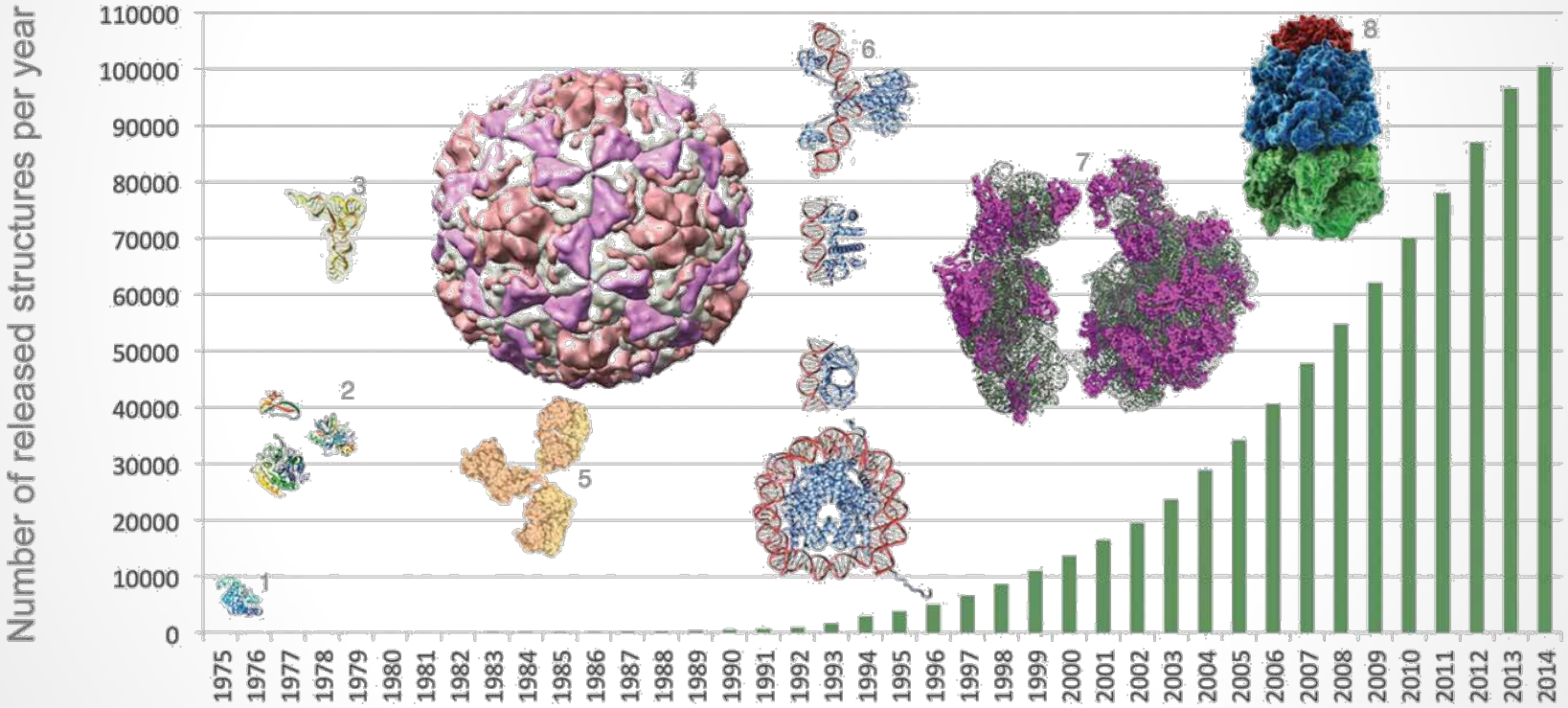
Fonction

Expérience

Structure

RCSB PDB
PROTEIN DATA BANK

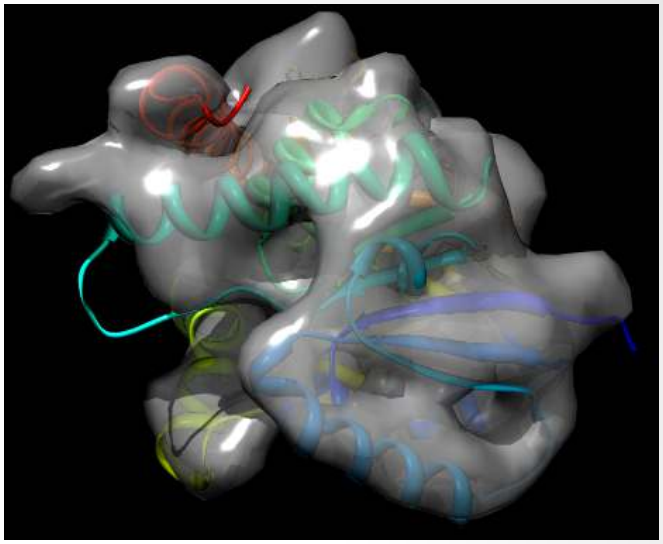
PDB : structures expérimentales de macromolécules biologiques



Pas (peu) d'information sur la dynamique (le mouvement) des macromolécules...

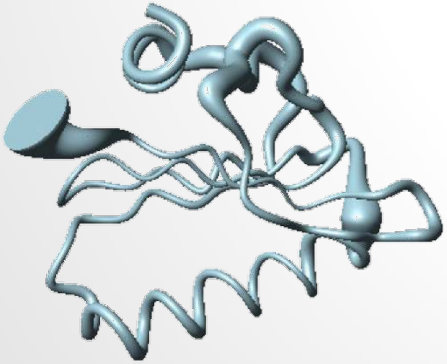
Mécanismes

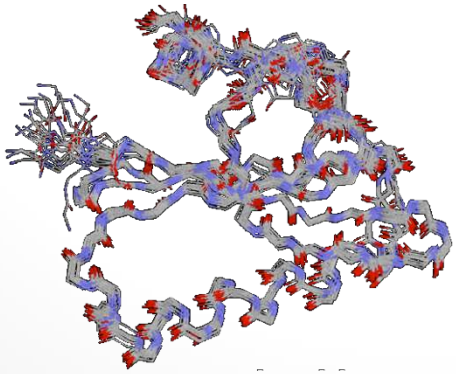
Microscopie cryo-électronique



Difficultés expérimentales pour la caractérisation de la dynamique des macromolécules...

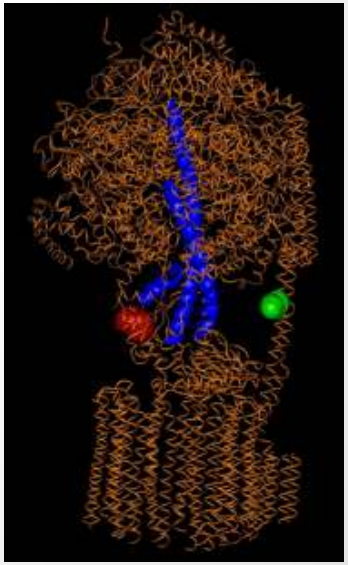
Résonance Magnétique Nucléaire



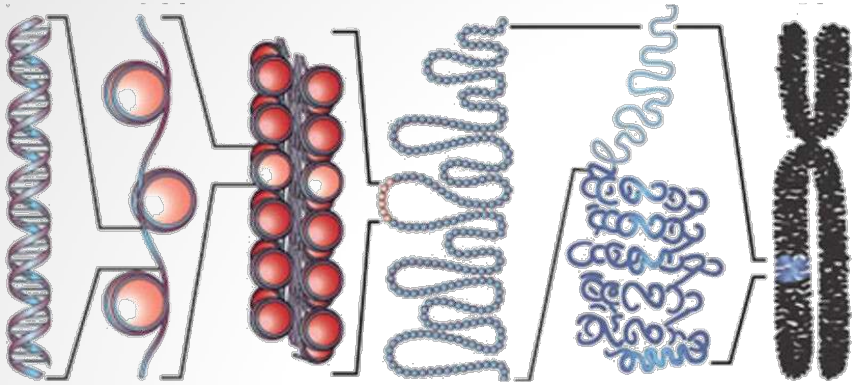


FRET

(*Fluorescence Resonance Energy Transfer*)

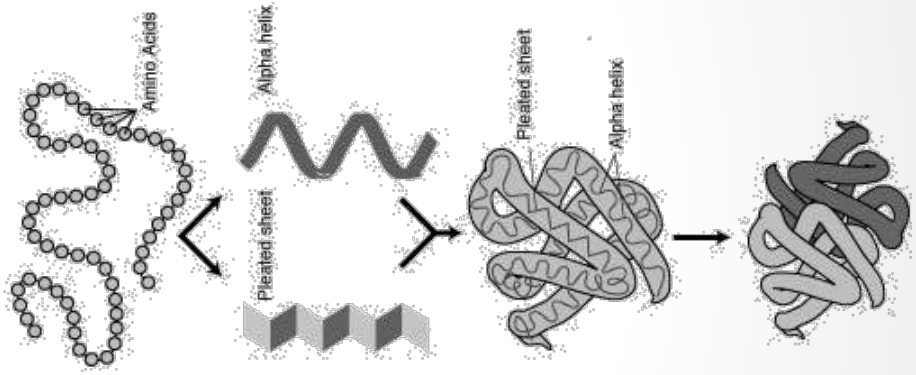


Structure hiérarchique des macromolécules du vivant



Acides nucléiques

Protéines



Petit nombre de briques élémentaires → Grande diversité de systèmes complexes !

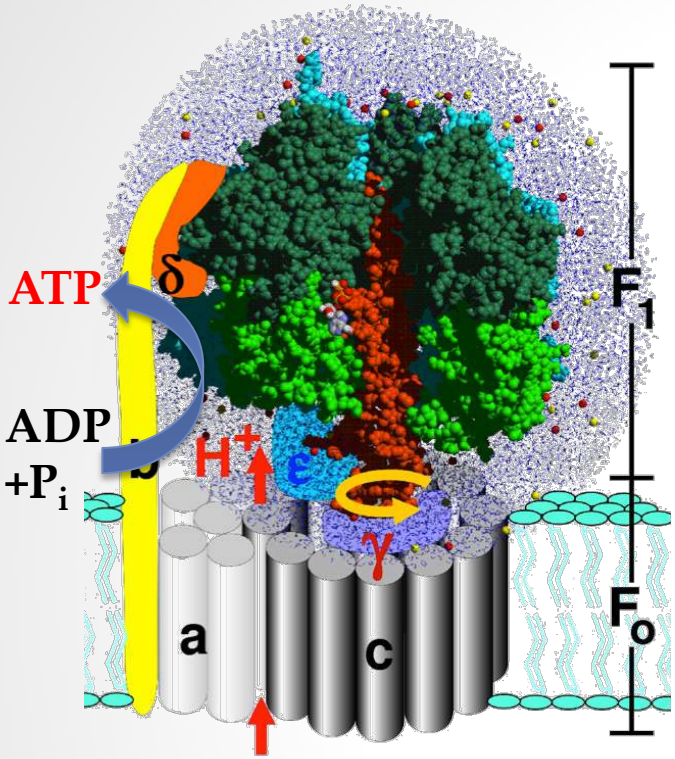
→ On peut s'attendre à la même complexité pour :

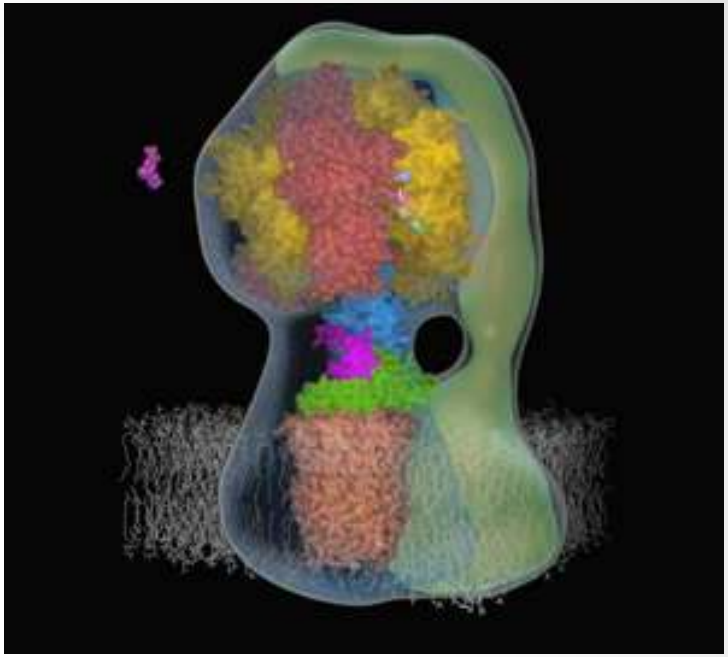
- le mouvement des macromolécules
- l'interaction des macromolécules entre elles...

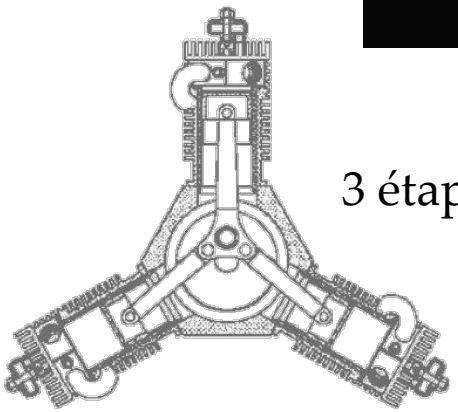
Mécanismes

Fonction

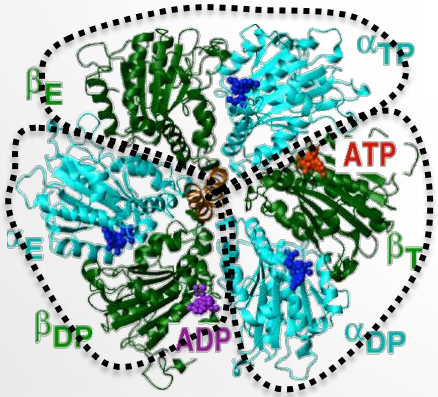
Exemple: ATP synthase







3 étapes = 3 sites...

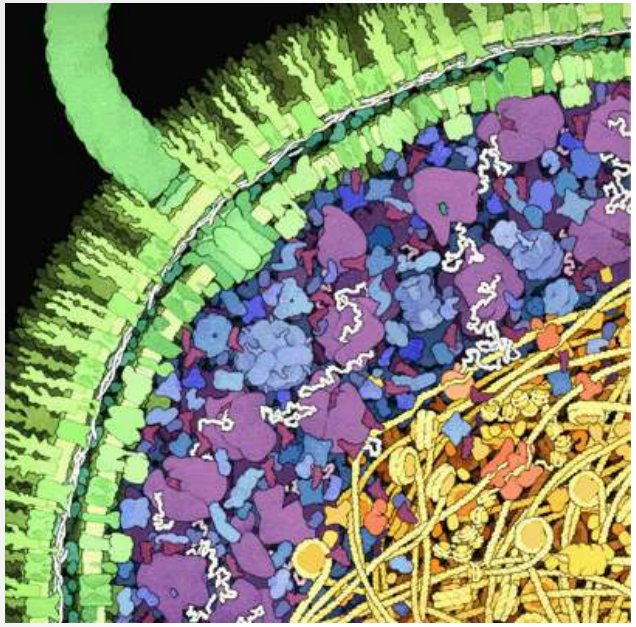


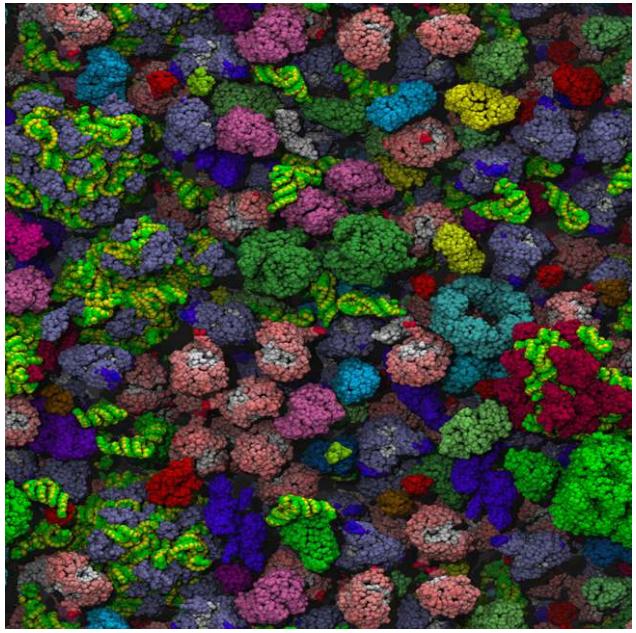
- Assemblage complexe spécifique de multiples macromolécules
- Mouvements corrélés et de grande amplitude

Böckmann, Grubmüller, *Biophys. J.* 2003.

La cellule est un milieu encombré…

50-400 g/L de biomolecules, occupant plus de 40% du volume cellulaire





Ando et al, *PNAS* 2010

Rencontres incessantes entre une pléthore d'espèces (protéines, acides nucléiques, cofacteurs…)

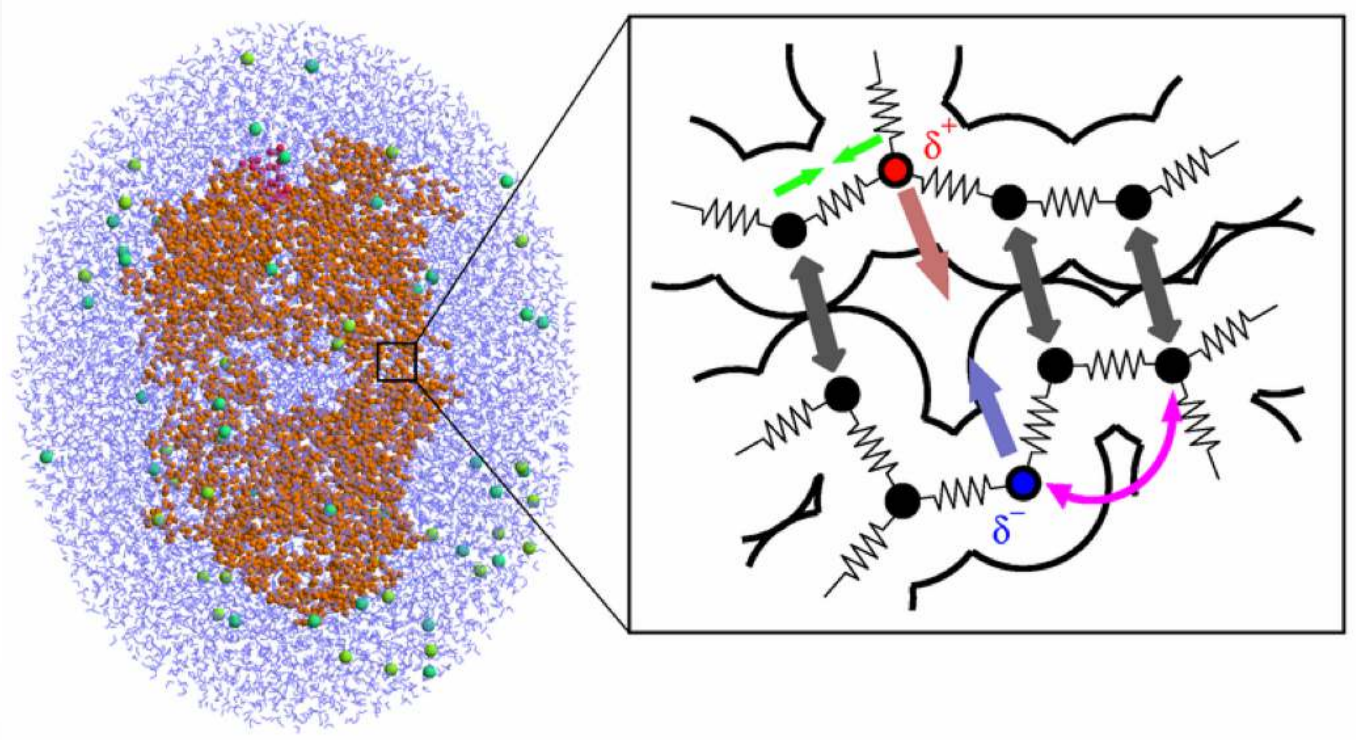
- Certaines sont spécifiquement vouées à interagir, formant des complexes stables sur le long terme.

- Mais l'écrasante majorité est purement fortuite, et les complexes « de rencontre » ainsi formés ne doivent pas durer…

Complexité des règles de la reconnaissance…

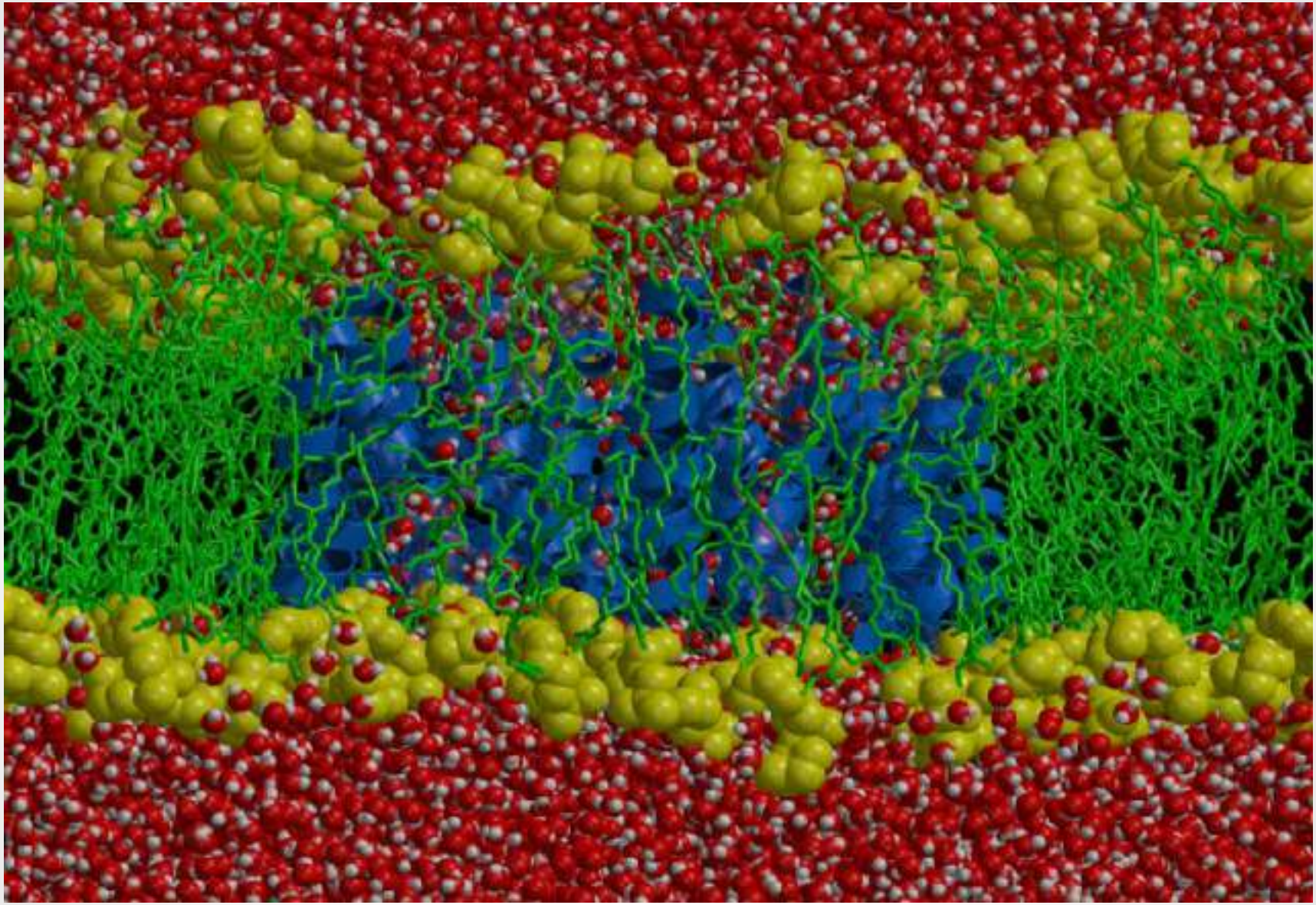
Dynamique moléculaire « tous-atome »

Champ de forces : modèle simple des interactions entre atomes

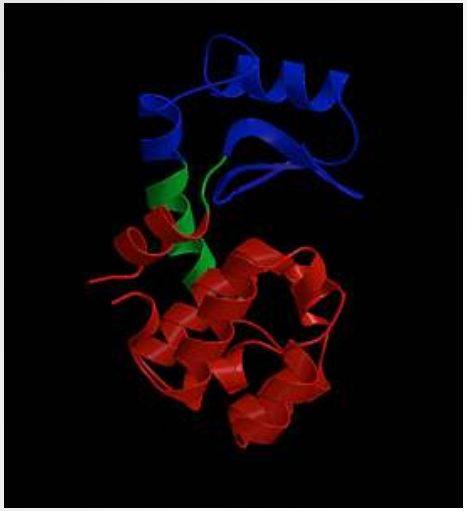


Intégration des équations du mouvement

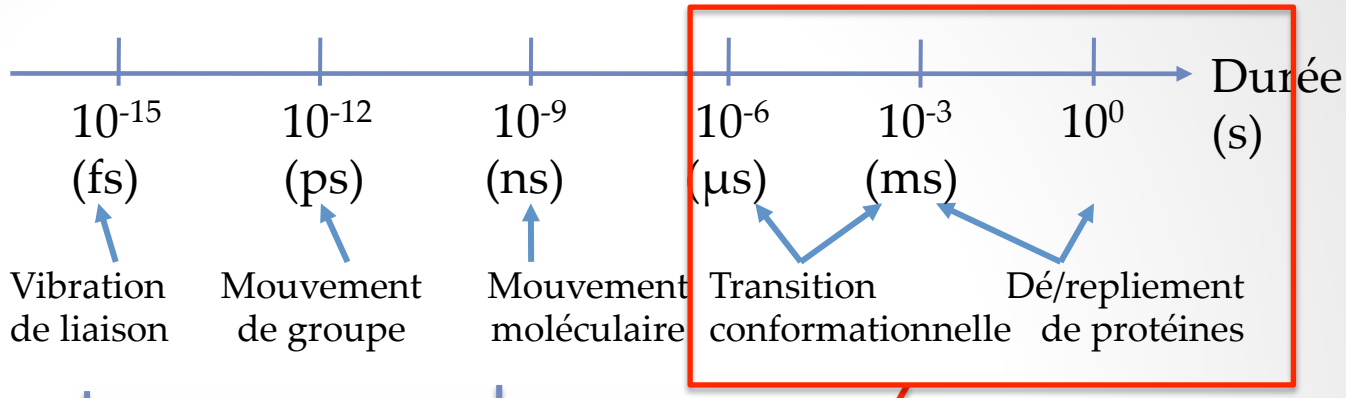
- Trajectoire (évolution du système dans le temps)
- Ensemble thermodynamique (énergies libres, potentiels chimiques…)



de Groot (avec autorisation)

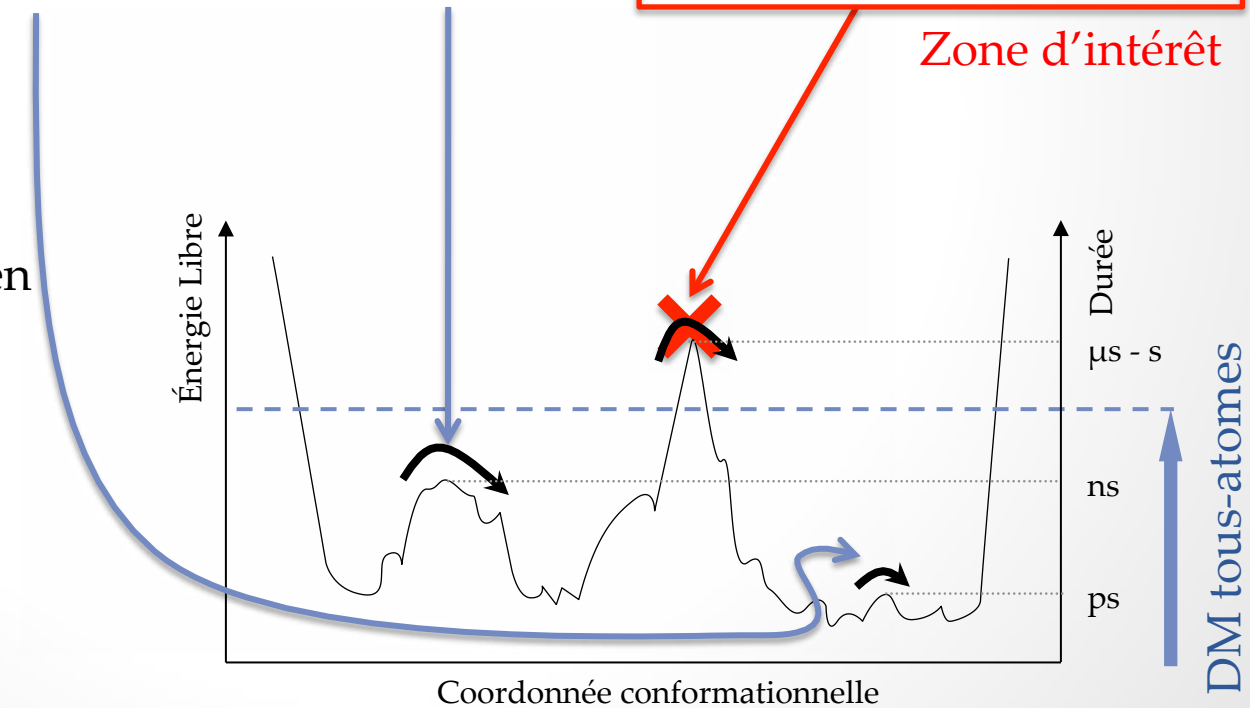


Les grands mouvements d'ensemble (collectifs), aussi appelés transitions conformationnelles, sont le moteur des mécanismes biologiques…



Zone d'intérêt

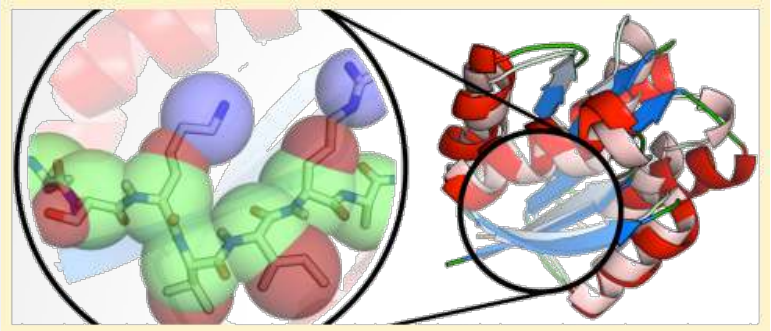
… mais ne peuvent être convenablement simulés en dynamique moléculaire tous-atomes !

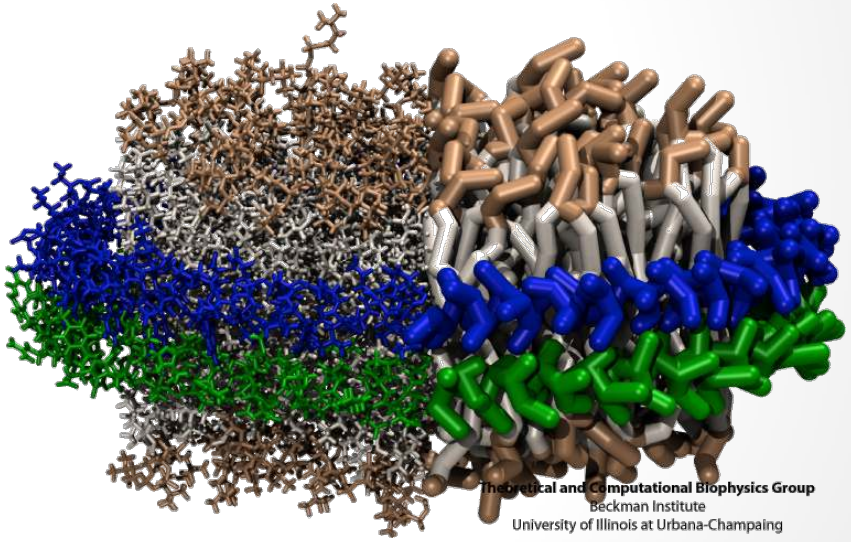


Couplages complexes entre les échelles temporelles = difficulté de se débarrasser des mouvements rapides…

Solution possible: modèles gros-grains

Remplacer un groupe d'atome par une seule particule...

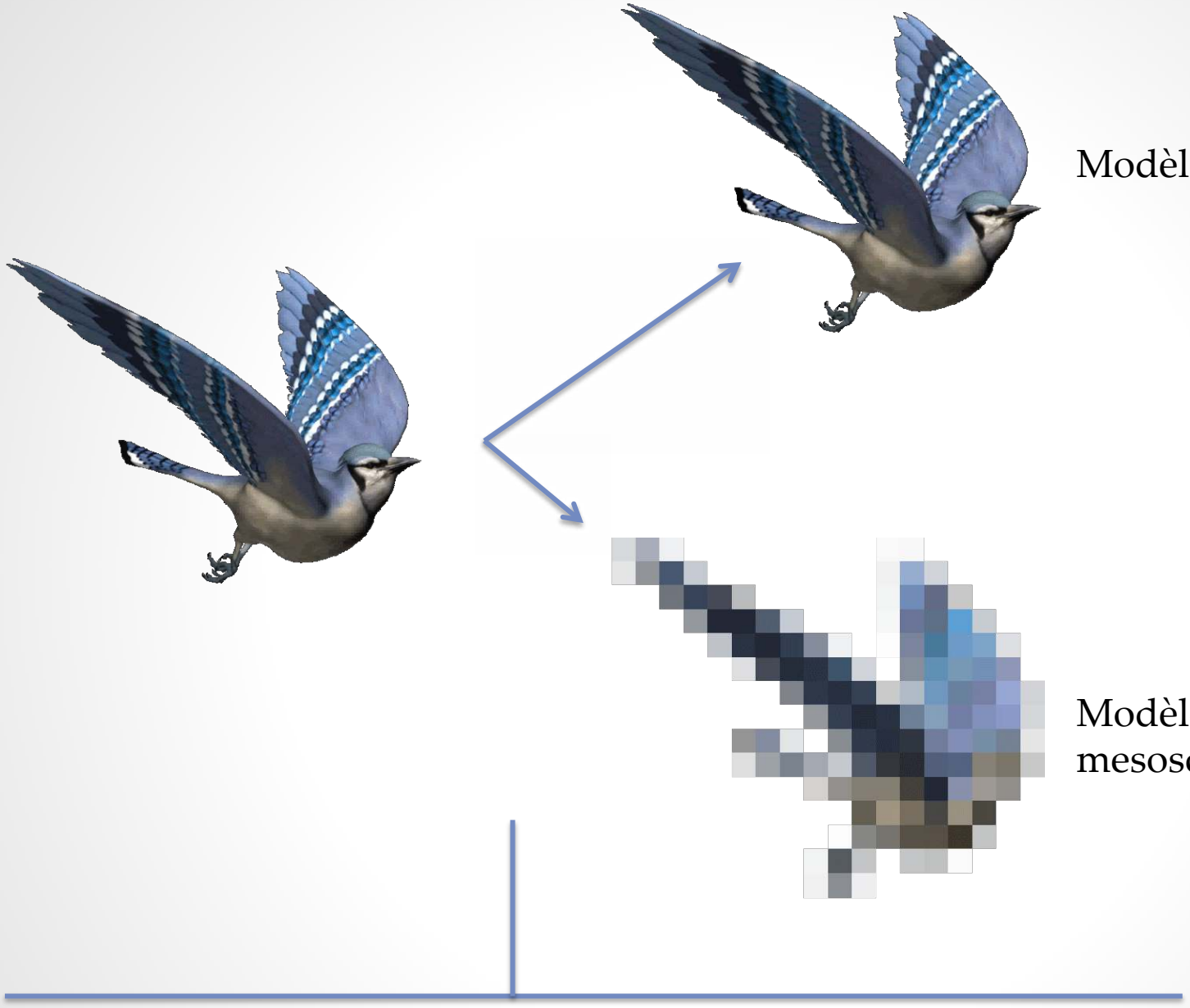




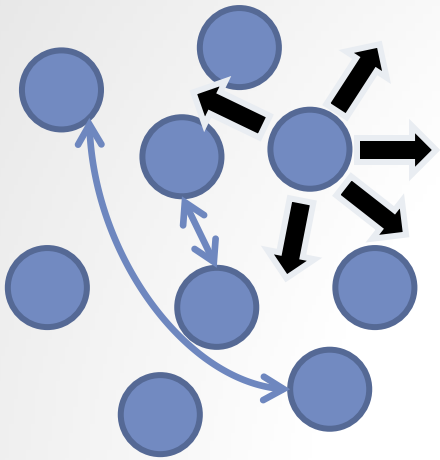
Augmentation d'un facteur 10-1000 des temps de simulation accessibles
MAIS difficulté de paramétrisation du modèle et perte de « sens physique »...

Monticelli et al, *J. Chem. Theory Comput.* 2008.

Pasi, Lavery, Ceres, *J. Chem. Theory Comput.* 2013.


Modèle tous-atomes
Modèles gros-grains / mesoscopiques
Le territoire
La carte...

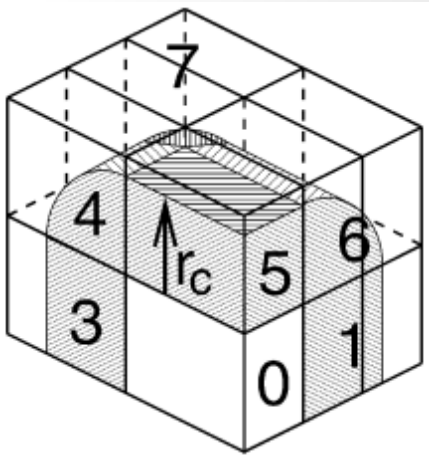
Parallélisation et « scalabilité »



Atomes

Coeurs CPU

Compute units GPU



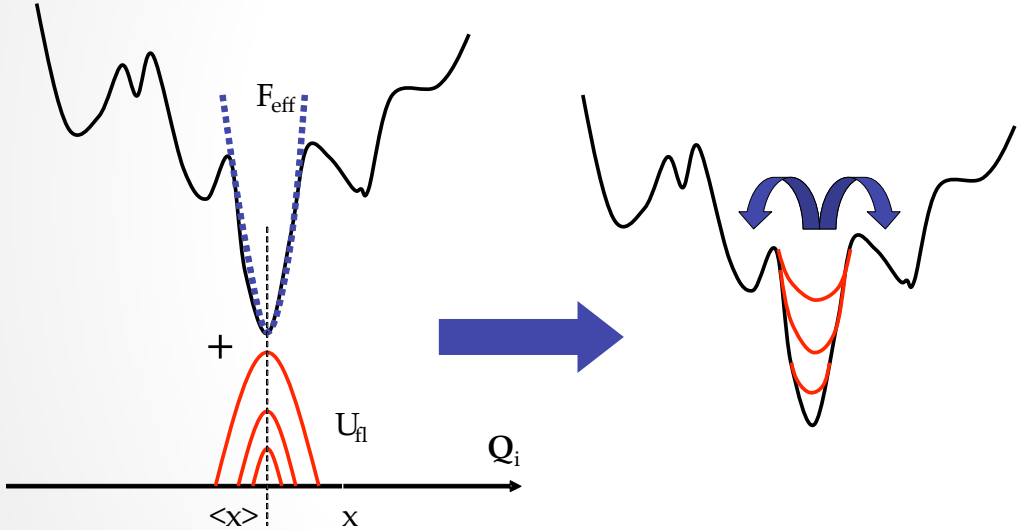
- Problème des interactions à longue distance
- Répartir les atomes dynamiquement pour limiter les communications inter-CPU

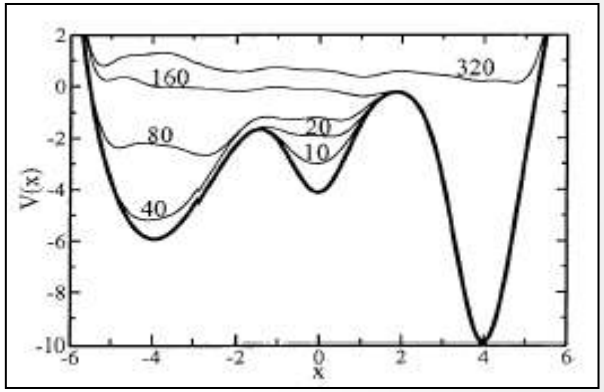
➡ Limite à la montée en échelle...

- Evolution actuelle : augmentation du nombre de coeurs, diminution de la consommation par coeur

Autre solution : « forcer la main » au système

- Appliquer des forces de contrainte pour accélérer les transitions que l'on souhaite observer ;
- Mesurer la réponse du système à ces contraintes pour pouvoir retirer le biais *a posteriori*

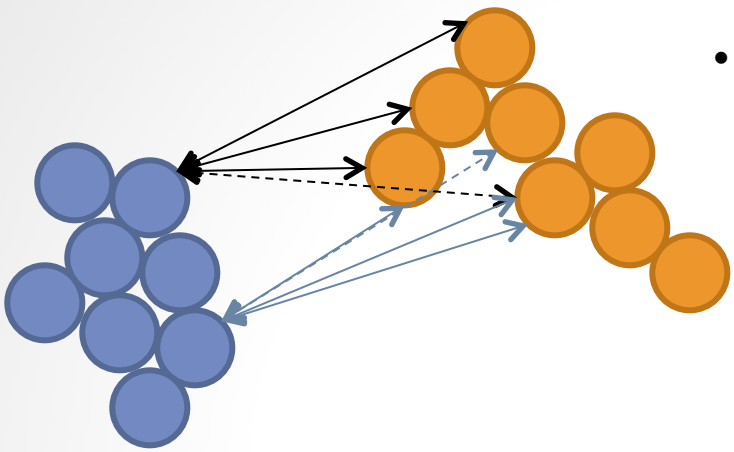




Difficulté :
Choix de la coordonnée « réactionnelle », qui dépend généralement du problème…

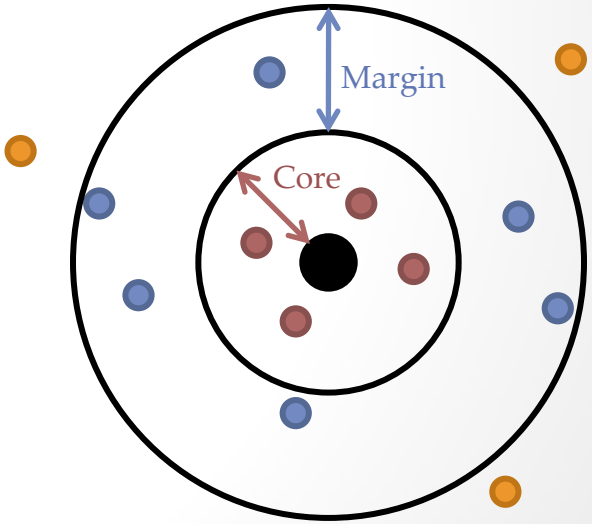
Laio, Parinello, *PNAS* 2002.
Grubmüller, *Phys. Rev. E* 1995.
Bouvier, Grubmüller, *Biophys. J.* 2007.

Contrainte d'association/dissociation



- Distances minimale/maximale d'approche entre toutes les paires d'atomes des deux partenaires

➡ Biais limité

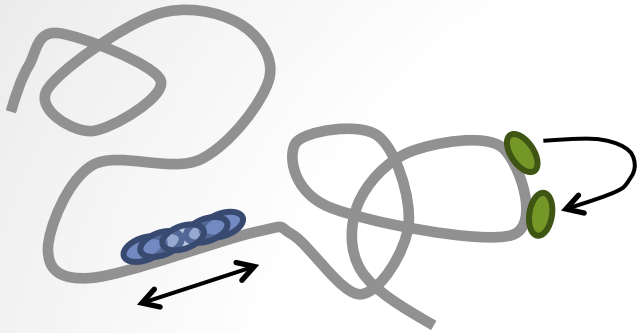


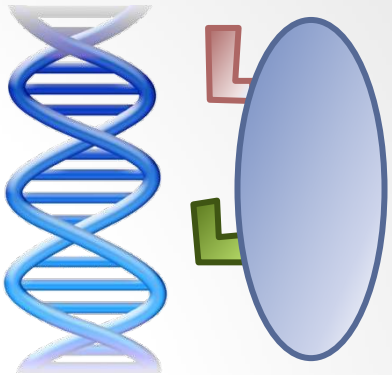
- Liste de paires
- Décomposition spatiale

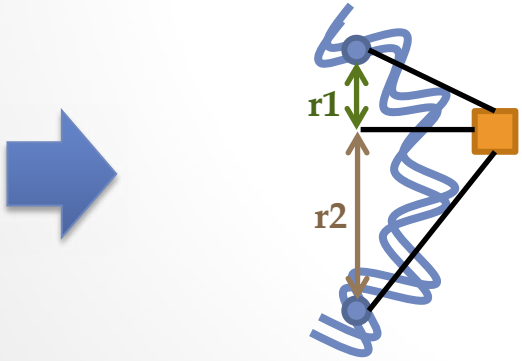
➡ Performances préservées même sur de grands groupes d'atomes

Bouvier, Lavery, *JACS* 2009

Contrainte de glissement







Déplacer un ligand le long de l'ADN sans le déformer...

Wilhelm, Mukherjee, Bouvier, Zakrzewska, Hynes, Lavery, *JACS* 2012.

Réduction de la complexité de séquence de l'ADN

- Linéarisation du problème :

n

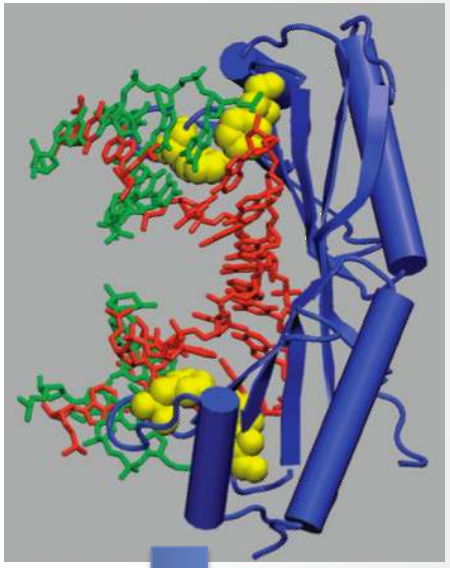
TAAGCCTTGAGTGGCTCAC

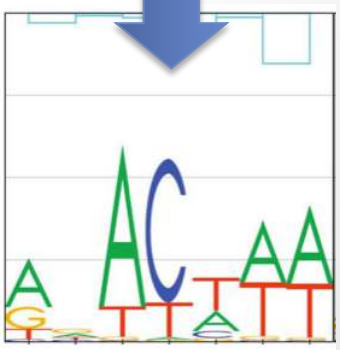
…

k

Complexité :
$4^n \rightarrow (n-k+1).4^k$

- Optimisation locale de la structure en fonction de la séquence grâce à un modèle simplifié (nombre réduit de degrés de liberté)



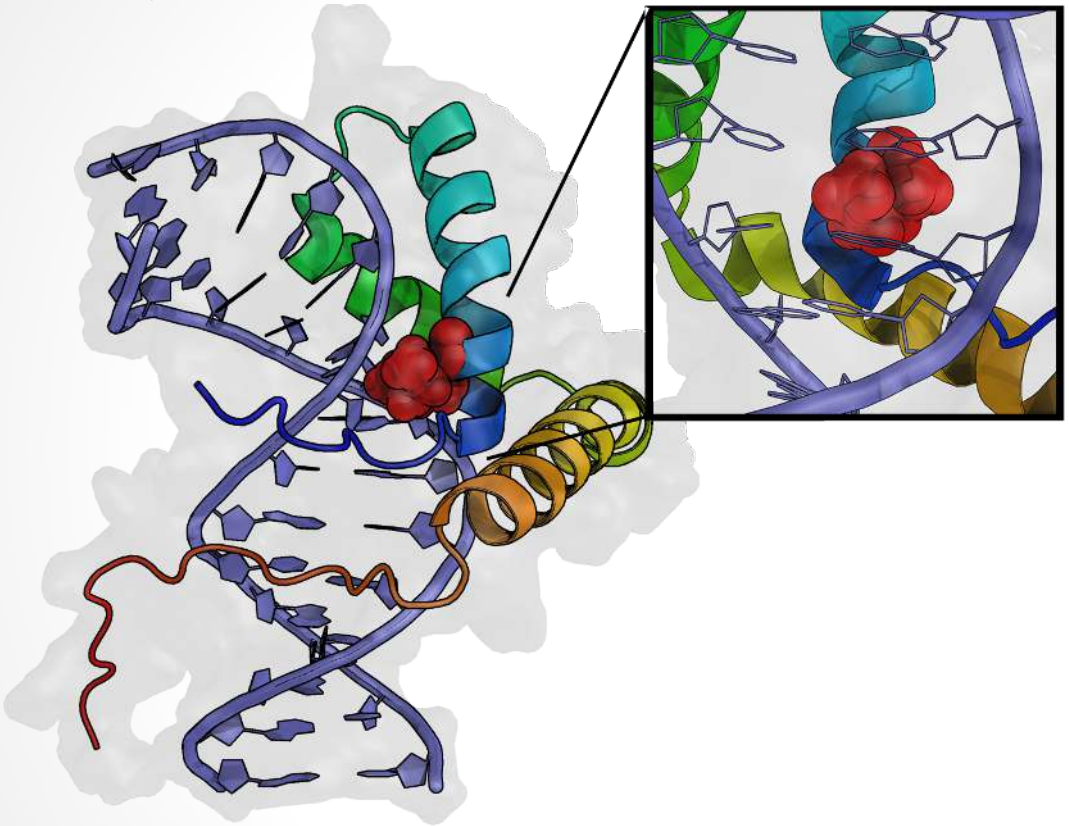


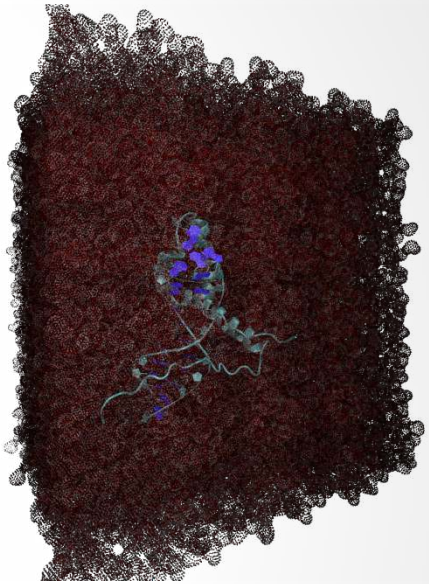
Affinité d'une protéine pour toutes les séquence d'ADN possibles

Deremble et al, *Comp. Phys. Comm.* 2008
Bouvier et al, *PCCP* 2009

Exemple 1 : la protéine SRY

Responsable de la différentiation sexuelle chez les mammifères (et pathologies afférentes)





- Mécanisme de reconnaissance et de liaison à l'ADN ?
- Spécificité vis-à-vis de la séquence de l'ADN ?

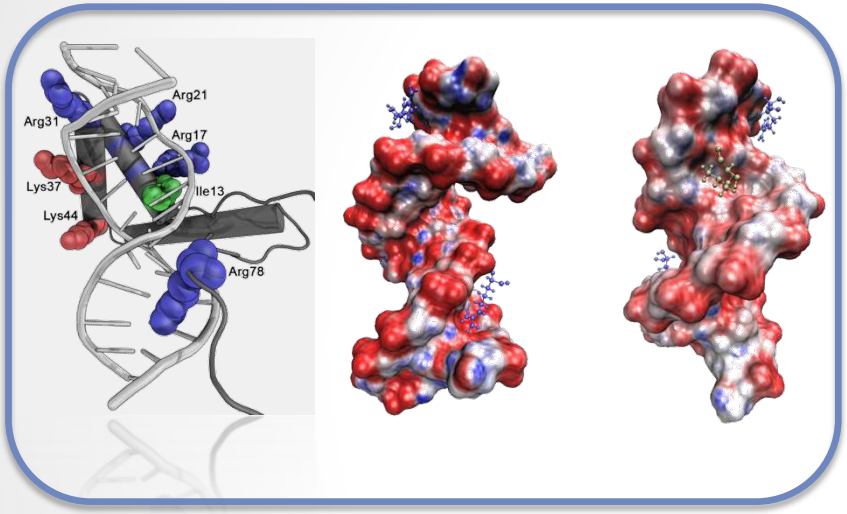
Harley et al, *Endocr. Rev.* 2003.
Wilhelm, Koopman, *Nat. Rev. Genet.* 2006.

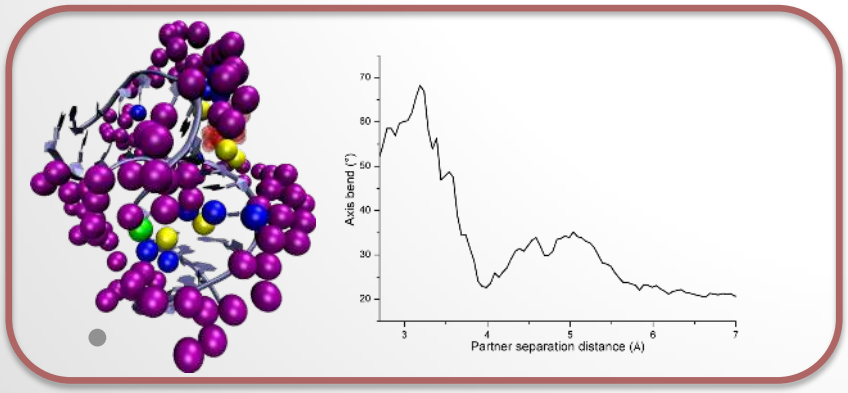
Harley et al, *Science* 1992.
Koopman, *Nature* 1991.

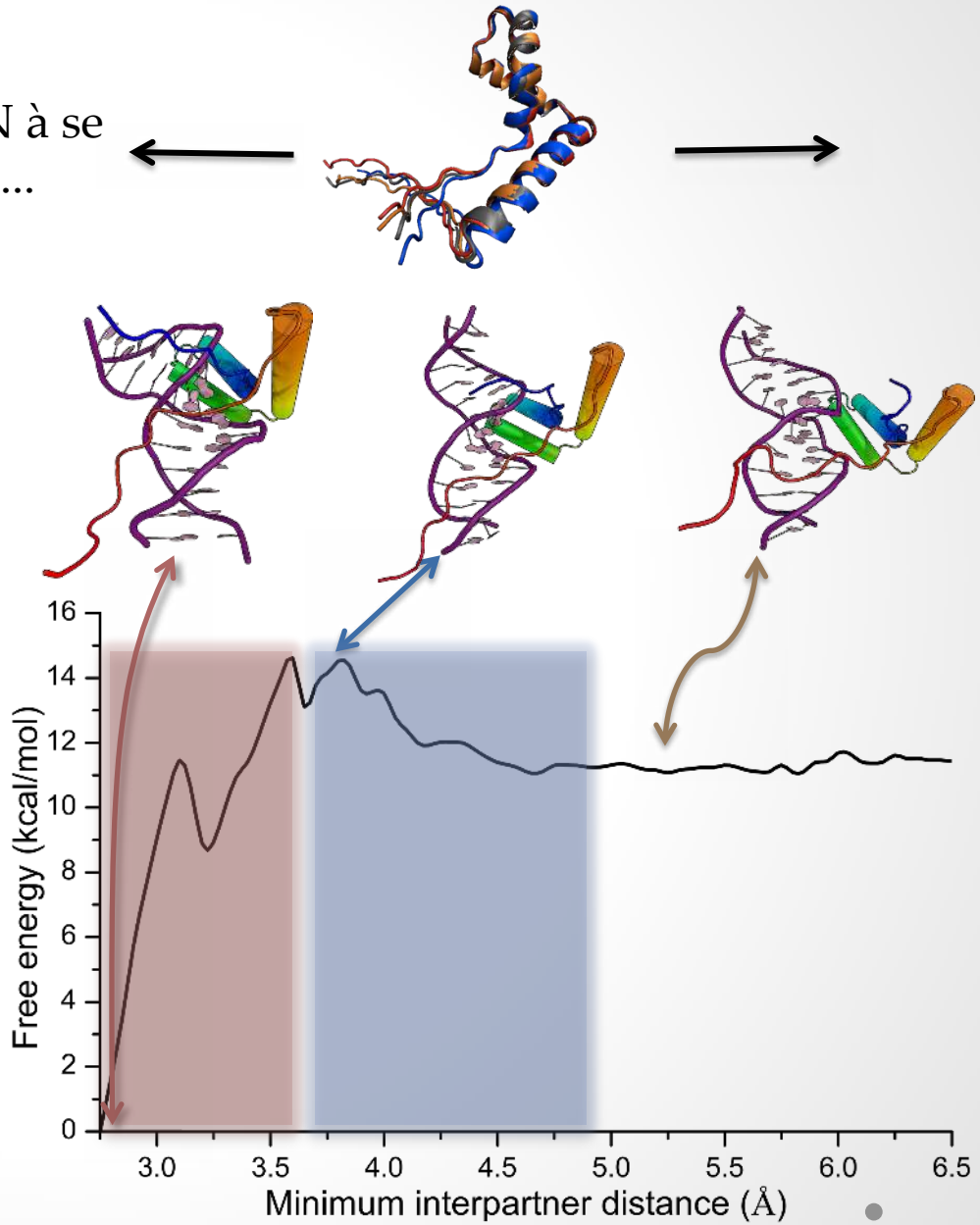
Mécanisme de la reconnaissance SRY/ADN

- Reconnaissance indirecte

La protéine teste la capacité de l'ADN à se déformer, qui dépend de sa séquence...

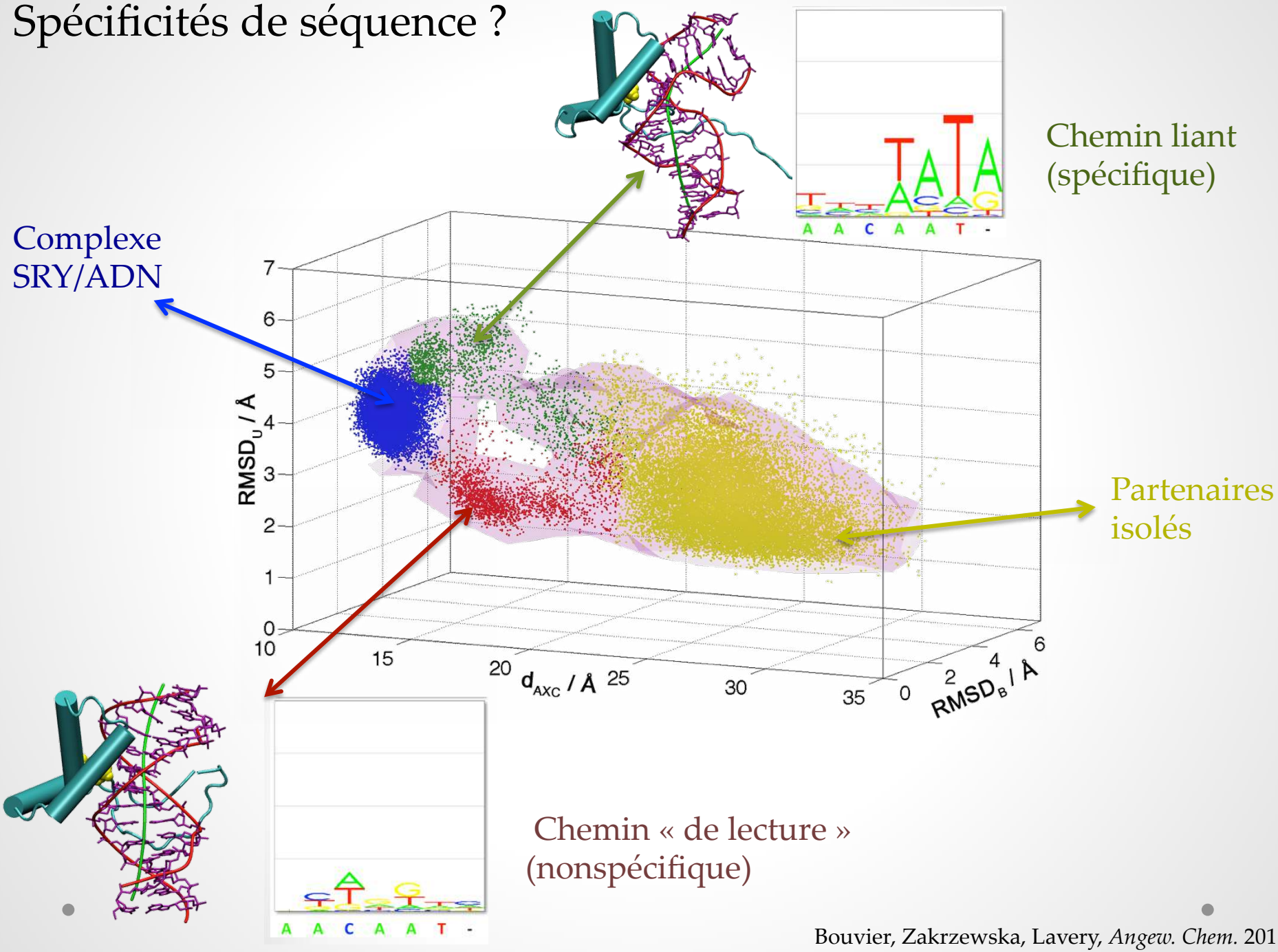






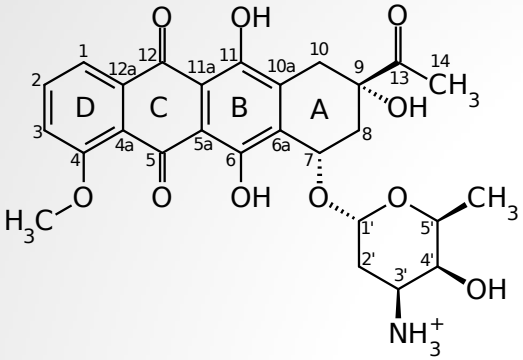
Bouvier, Lavery, *JACS* 2009

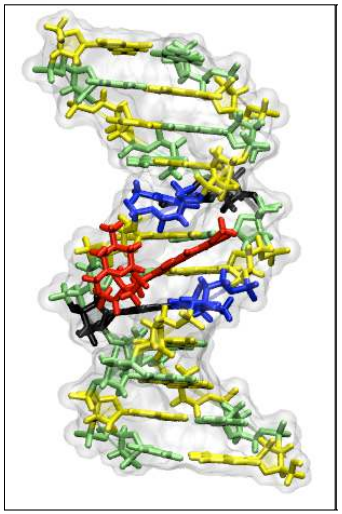
Spécificités de séquence ?



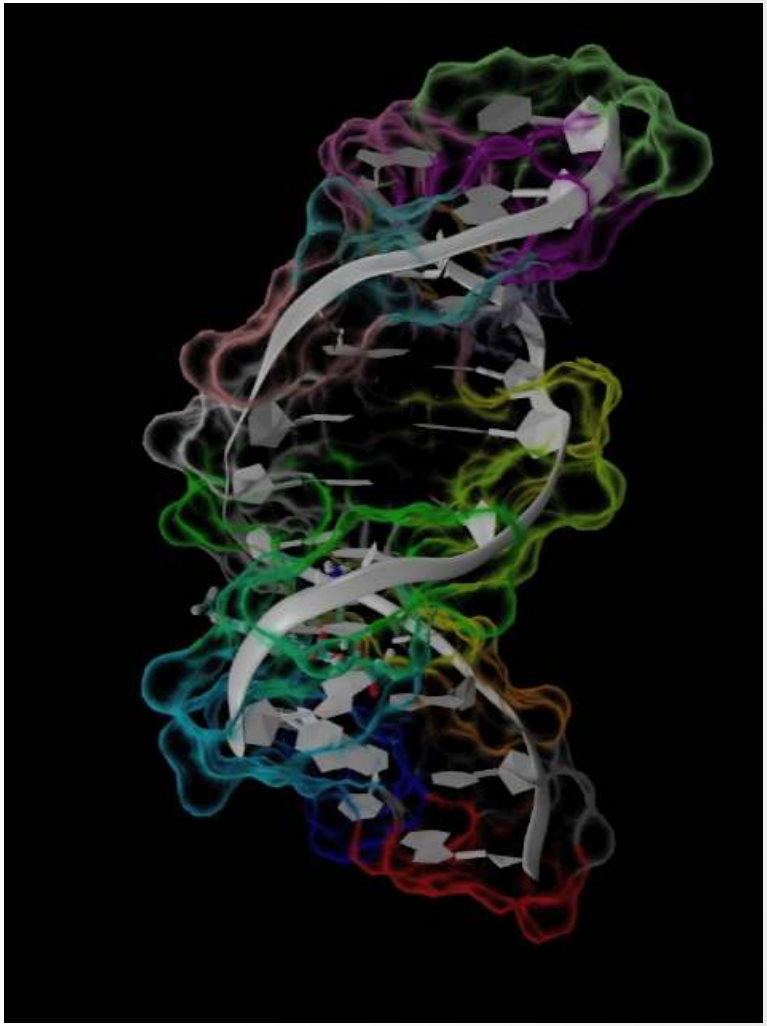
Bouvier, Zakrzewska, Lavery, *Angew. Chem.* 2011

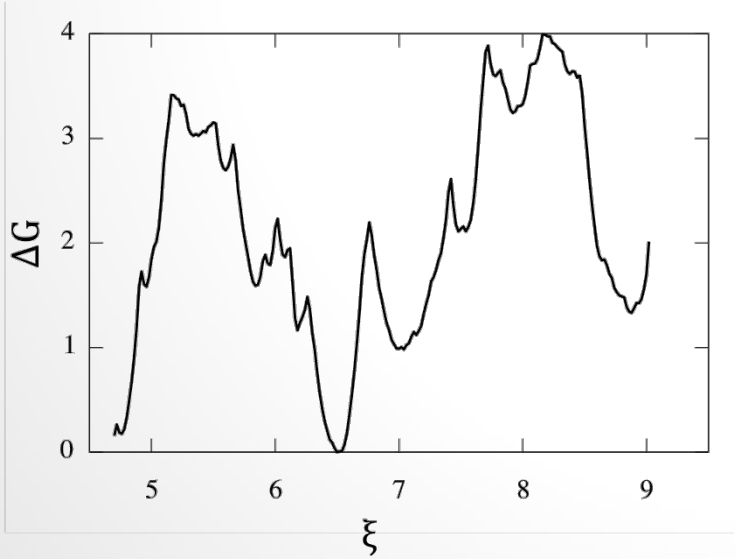
Mécanisme de glissement le long de l'ADN





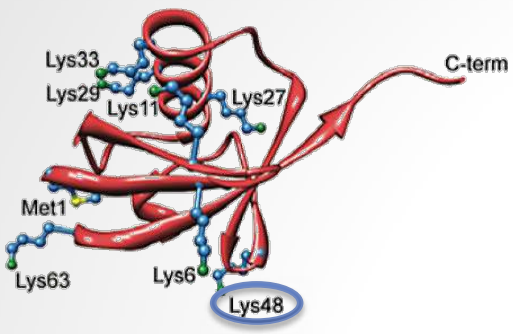
Daunomycine : molécule anticancéreuse

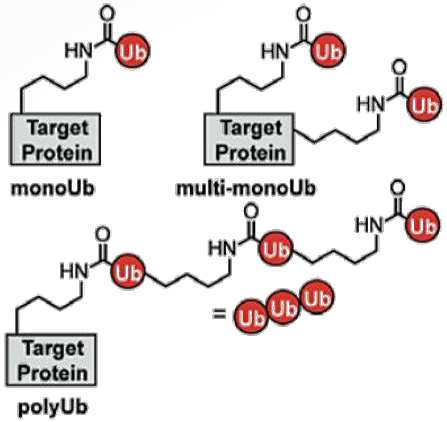




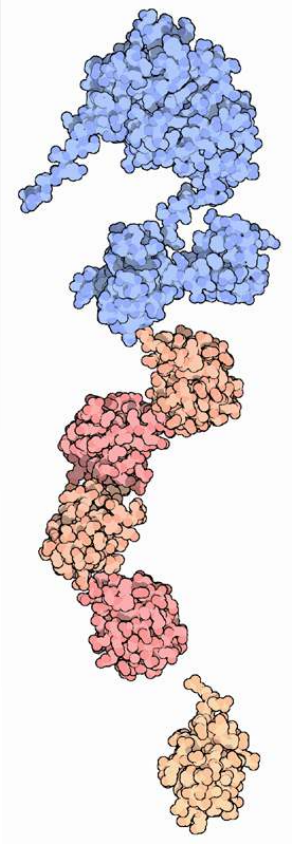
Wilhelm, Mukherjee, Bouvier, Zakrzewska, Hynes, Lavery, *JACS* 2012.

Exemple 2 : ubiquitine – le code postal de la cellule

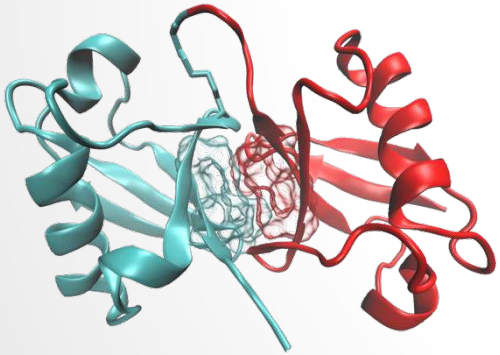


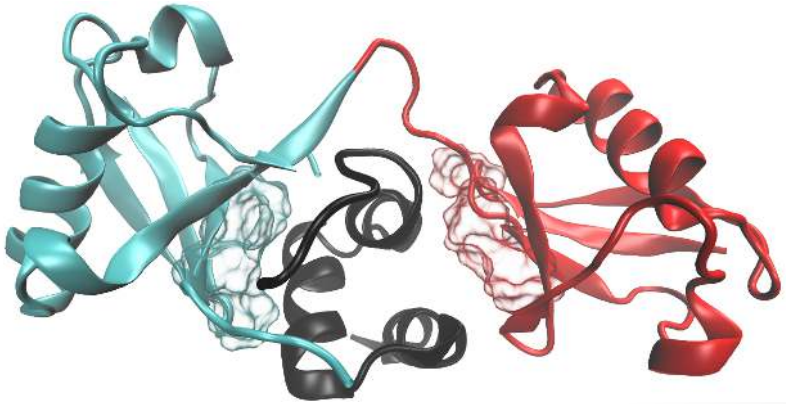


La poly-diubiquitine Lys48-connectée marque une protéine pour la destruction par le protéasome.



La même interface est employée pour reconnaître le protéasome et d'autres motifs ubiquitine…





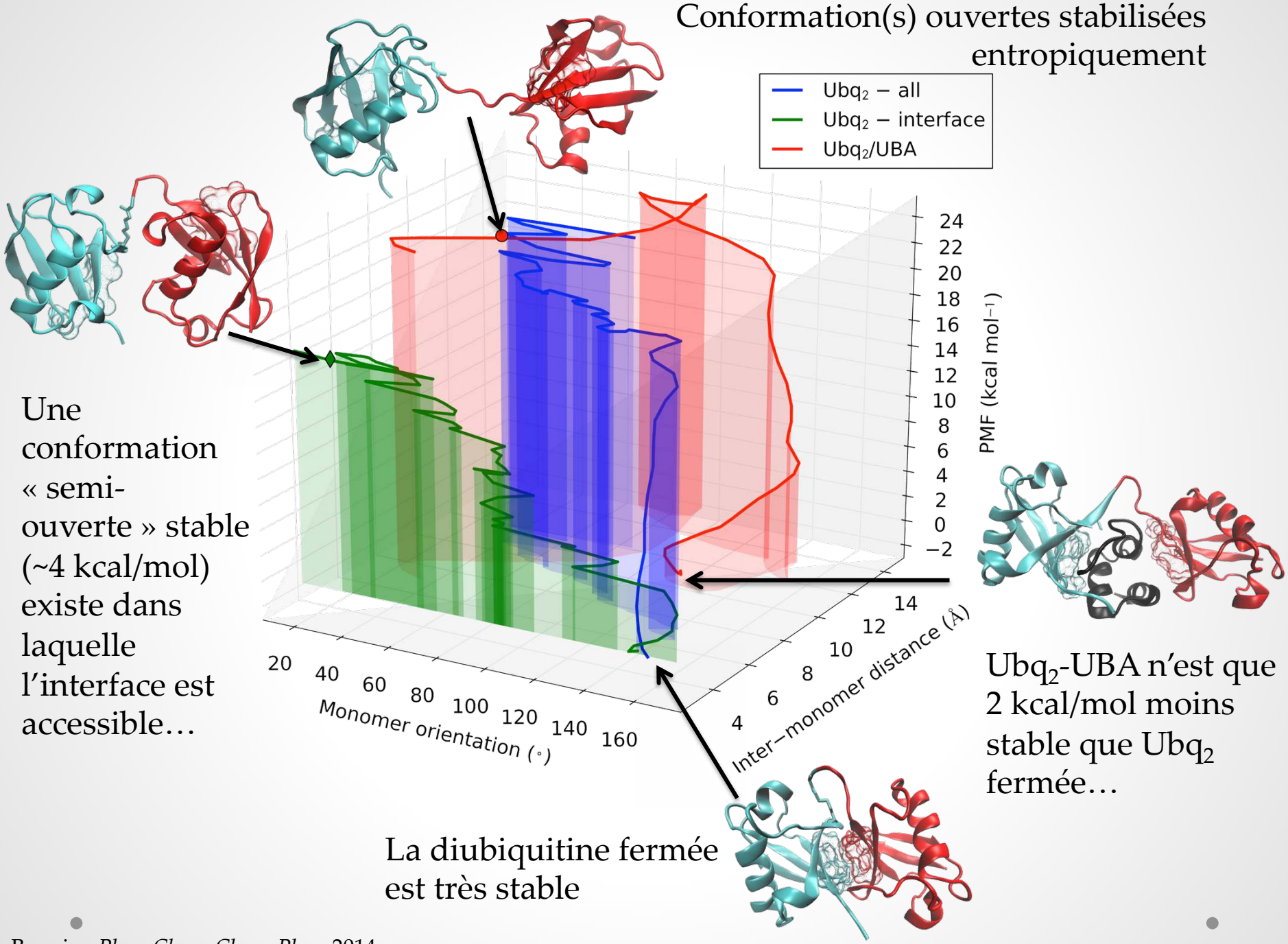
UBA

- Compétition ?
- Structure et stabilité de Ubq_2 ?

Bouvier, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2014

Trempe et al, *Cur. Opin. Struct. Biol.* 2011
Ryabov et al, *JACS* 2007

Conformation(s) ouvertes stabilisées entropiquement



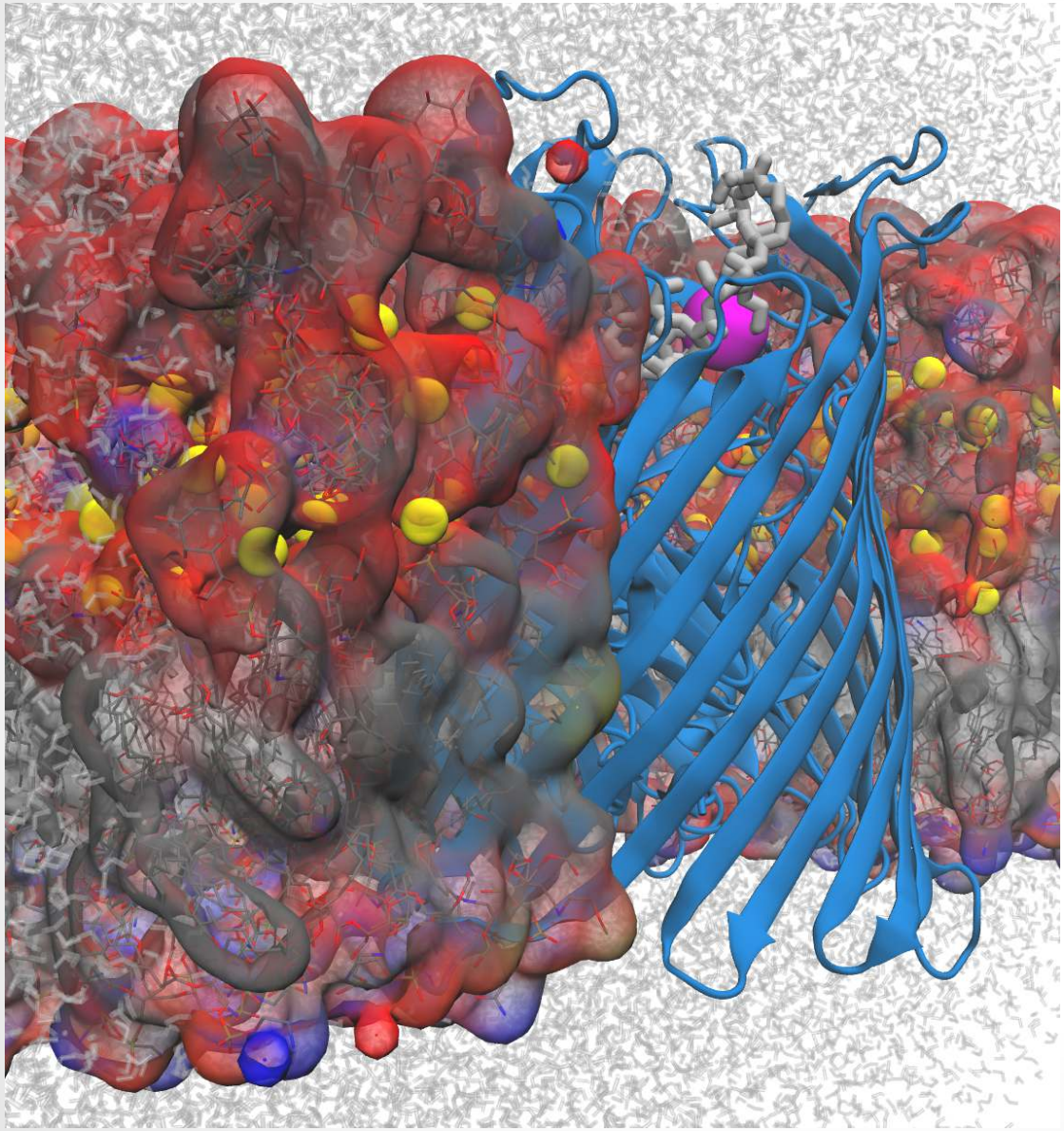
Une conformation « semi-ouverte » stable (~4 kcal/mol) existe dans laquelle l'interface est accessible…

Ubq$_2$-UBA n'est que 2 kcal/mol moins stable que Ubq$_2$ fermée…

La diubiquitine fermée est très stable

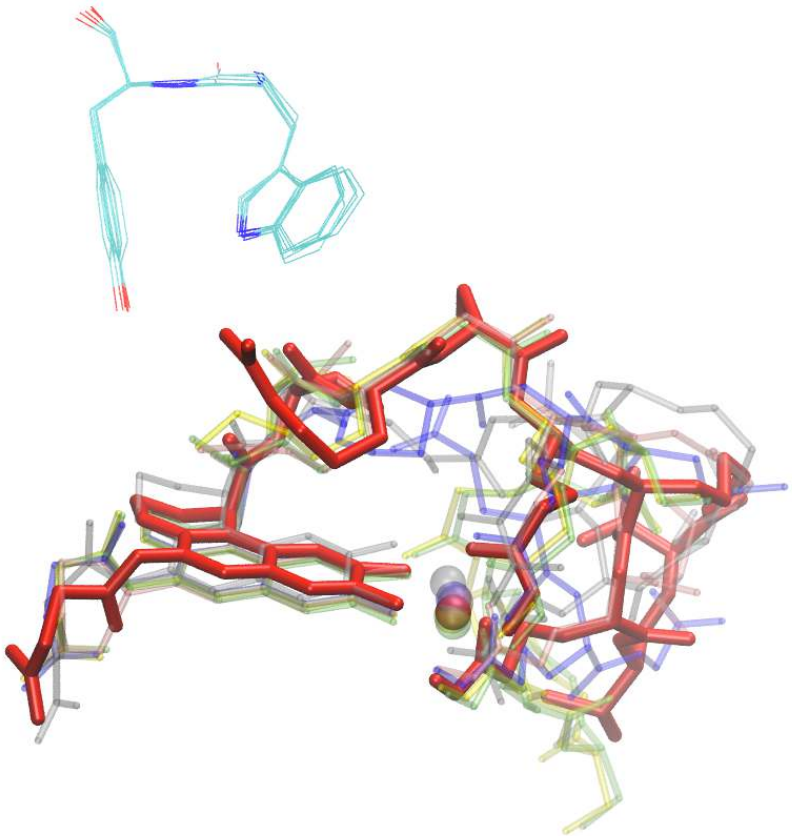
Bouvier, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2014

Exemple 3: Reconnaissance récepteur membranaire bactérien FpvA/pyoverdine



La pyoverdine va chercher le fer dont la bactérie a besoin dans le milieu extérieur ;

Elle est reconnue par le transporteur FpvA et traverse la membrane bactérienne.



FpvA peut reconnaître des dérivés de pyoverdine...

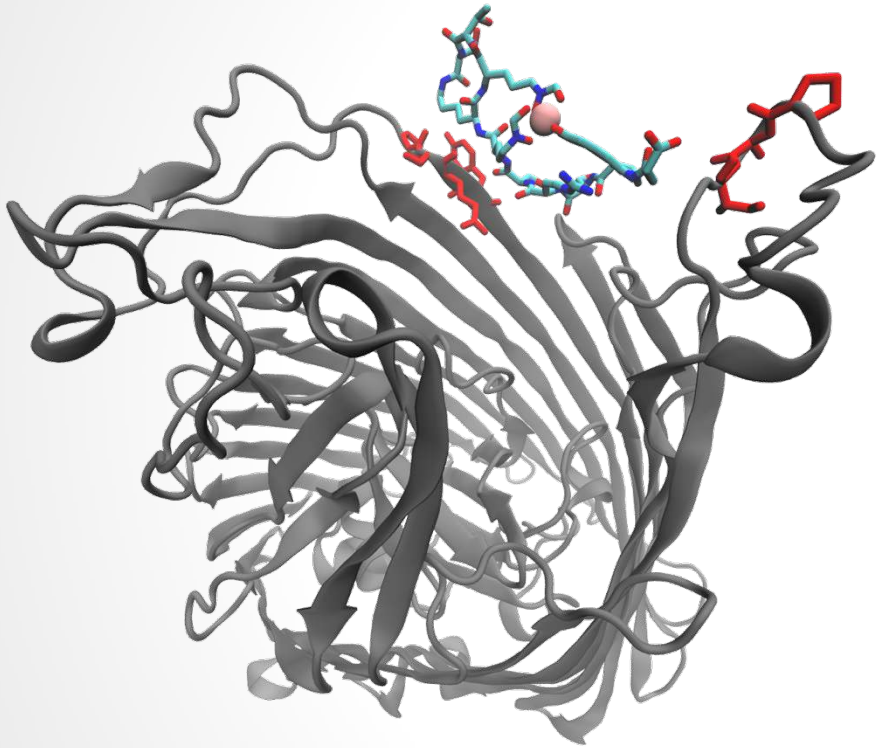
Conception de nouveaux antibiotiques ?

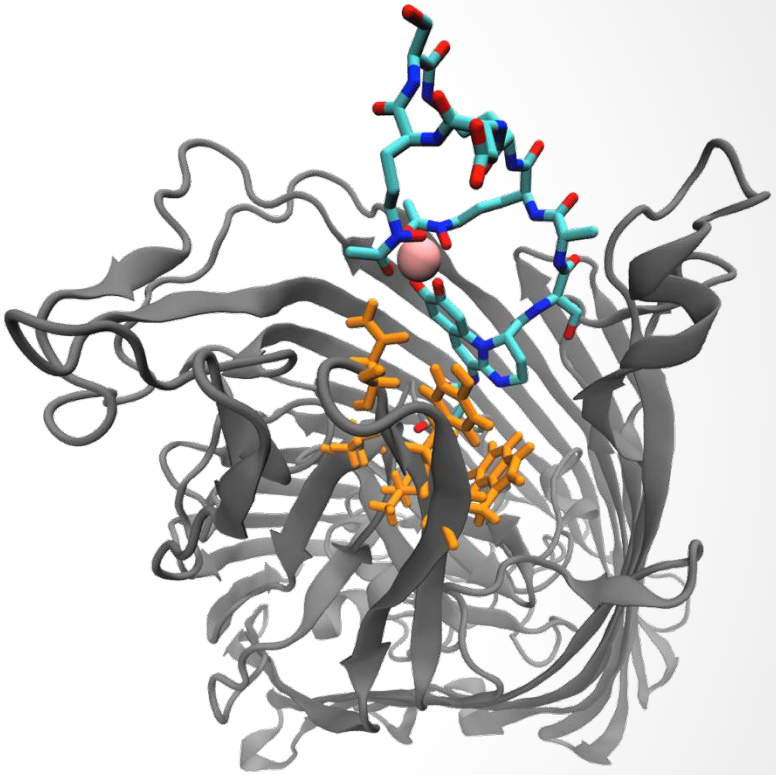
Greenwald *et al.*, Molecular Microbiology, 72, p.1246 (2009)

affinité

			K_d
PaO1		X – DSer – Arg – DSer – FoOHOrn – [Lys – FoOHOrn – Thr – Thr]	0,1
DSM 50106		X – Ser – Lys – Gly – FoOHOrn – Ser – Ser – Gly – [Lys – DFoOHOrn – Ser]	0,65±0,07
ATCC 13525		X – Ser – Lys – Gly – FoOHOrn – Ser – Ser – Gly – [Orn – FoOHOrn – Ser]	2,7±0,2
Pfl18.1		X – DSer – Lys – Gly – FoOHOrn – [Lys – FoOHOrn – Ser]	2,7±0,7
Pa6		X – DSer – FoOHOrn – Gln – Gln – FoOHOrn – Gly	>10000
G173		X – DSer – Ala – AcOHOrn – [Orn – Asp – AcOHOrn – Ser]	>10000

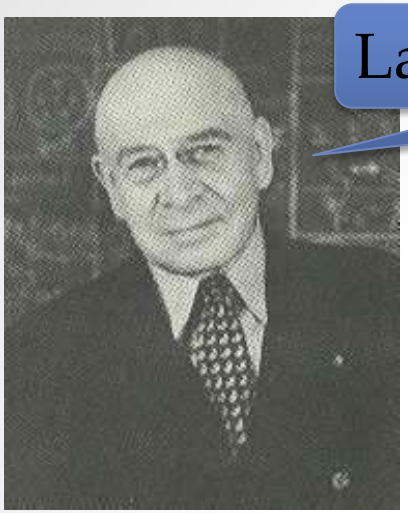
Optimiser les étapes intermédiaires de la reconnaissance...





Stabilisation des conformations ouvertes du « couvercle » du pore...

Bouvier, Cézard, Sonnet, Phys. Chem. Chem. Phys. 2015



Alfred Korzybski

La carte n'est pas le territoire...

Vrai, maintenant et à moyen terme...

... mais ce n'est pas pour autant qu'on ne peut rien faire !

- Méthodes multi-échelles ;
- Modèles adaptatifs (intelligence artificielle) ;
- Apports de la bioinformatique « de séquences » (génomes, *big data*)...

➡ Plusieurs cartes sont-elles le territoire ?

Remerciements

IBCP Lyon

Matthieu Wilhelm
Krystyna Zakrzewska
Richard Lavery

Alexis Michon
Christophe Blanchet

LG2A Amiens

Christine Cézard
Pascal Sonnet

Moyens de calcul

Financement