Interactions protéine-membrane avec le modèle Twister

Thérèse E. Malliavin et Martin Michael Müller
Université de Lorraine, CNRS, LPCT, 57000 Metz, France
therese.malliavin@univ-lorraine.fr
martin-michael.mueller@univ-lorraine.fr

De nombreuses protéines solubles formées d'hélices α interagissent avec les membranes et subissent des changements conformationnels importants qui leurs permettent de former des pores ou bien d'effectuer une translocation à travers la membrane. Il est difficile d'obtenir des informations structurales précises sur ces changements de conformations car ils sont rapides. Depuis quelques années, nous avons travaillé à la mise au point d'un modèle physique d'interaction protéine-membrane, basé sur le modèle Twister qui avait été proposé (Fierling et coll, 2016) pour expliquer la déformation de membrane par un filament ou une protéine montrant une distribution asymétrique de régions hydrophobes. En effet, la distribution asymétrique de régions hydrophobes induit, lors de l'interaction avec la membrane, l'apparition des doublets de couple qui vont déformer la membrane et peuvent entraîner sa rupture.

Ce modèle a permis, grâce à l'analyse de simulations de dynamique moléculaire, de proposer un modèle d'interaction entre une membrane et la toxine botulique (Delort et coll, 2024). Des simulations de dynamique moléculaire à gros grains, effectuées avec le programme ESPResSo (Weik et coll, 2019) ouvrent la voie à une description exhaustive du diagramme de phase des interactions entre une membrane et une hélice α protéique, représentée par un cylindre (Klein et coll, en préparation). Ce diagramme de phase caractérise les interactions à travers la distribution des angles d'inclinaison du cylindre dans la membrane.

Le projet de recherche consiste à étudier à l'aide des simulations à gros grains ESPResSo, les interactions de plusieurs cylindres avec la membrane, le but étant de déterminer un modèle global d'interaction similaire à celui mis en évidence pour un seul cylindre (Klein et coll, en préparation). Les structures dans la Protein Data Bank de protéines en hélices α interagissant avec une membrane seront automatiquement analysées afin de déterminer des distributions représentatives de résidus hydrophobes. Les cylindres correspondants seront mis en présence d'une membrane et les orientations relatives des cylindres seront analysées vis-à-vis du nombre de cylindres, de leurs positions de départ ainsi que de leurs distributions individuelles de résidus hydrophobes. Les couples induits par ces distributions seront reliés aux orientations des hélices afin de proposer un modèle de transition conformationnelle basé sur des variables collectives angulaires.

Références:

- Delort, G. Cottone, T.E. Malliavin, M. M. Müller. Conformational Space of the Translocation Domain of Botulinum Toxin: Atomistic Modeling and Mesoscopic Description of the Coiled-Coil Helix Bundle. Int J Mol Sci 25, 2481 (2024).
- J. Fierling, A. Johner, I. M. Kulić, H. Mohrbach, and M. M. Müller. How bio-filaments twist membranes. Soft Matter 12, 5747–5757 (2016).
- J. Klein, L. Schad, T. E. Malliavin, M. M. Müller. Protein membrane interactions with a twist. En préparation.
- F. Weik, R. Weeber, K. Szuttor, K Breitsprecher, J. de Graaf, M. Kuron, J. Landsgesell, H. Menke, D. Sean and C. Holm. ESPResSo 4.0 – an extensible software package for simulating soft matter systems. The European Physical Journal Special Topics 227, 1789-1816 (2019).