

## Modélisation mésoscopique des interactions biomoléculaires

[http://www.impbio.lirmm.fr/PROJETS\\_ACCEPTES\\_2004/67.html](http://www.impbio.lirmm.fr/PROJETS_ACCEPTES_2004/67.html)

### OBJECTIFS

Pour caractériser efficacement, in-silico, les interactions entre macromolécules biologiques, il est nécessaire de dépasser l'échelle atomique et d'envisager une description moins détaillée, en terme de grains élémentaires tels que les résidus, les nucléotides, les riboses, voire des entités moléculaires supérieures (**description Mésoscopique ou Gros-Grains**). Nous utilisons une approche où les protéines et acides nucléiques sont représentés par un ensemble fixe ou flexible de sphères dipolaires polarisables associées à chaque brique élémentaire, modèle pour lequel une série de paramètres transférables a déjà été déterminé. Ce modèle "effectif" est utilisé en conjonction avec un modèle de solvation implicite que nous avons développé au laboratoire pour étudier les **associations protéine-protéine et ADN-protéine à doigt de Zinc**. L'application à des codes de docking efficaces est privilégiée.

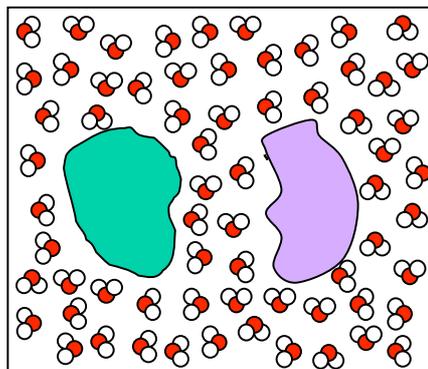
### LABORATOIRES IMPLIQUES

MSMC, EA 3331-Université d'Evry-Val-d'Essonne (Daniel Borgis, Tap Haduong)  
DSV-DBJC-SBFM CNRS/URA 2096 – CEA Saclay (Massimo Marchi, Francesco Pizititi)

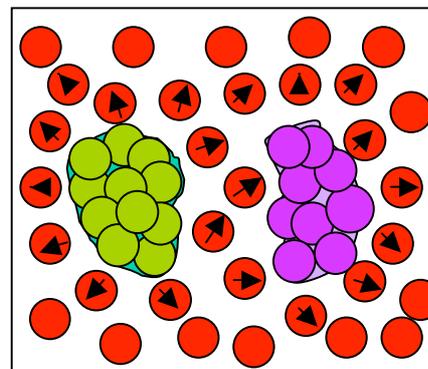
### MOTS CLES

Modèles Gros-Grains, Interactions protéine-protéine et protéine-ADN, Solvatation implicite.

### METHODE



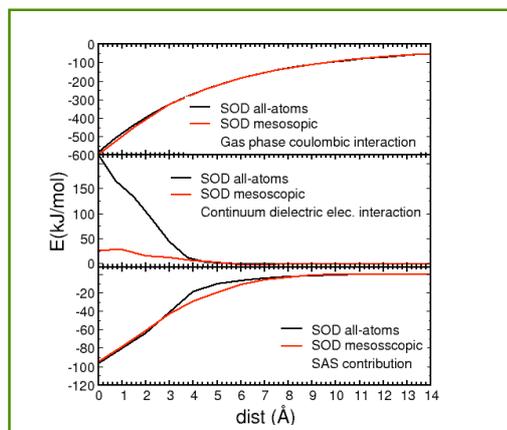
Modèle « tout-atome »



Modèle «Gros-Grains»

### RESULTATS

#### Interaction entre deux monomères de SOD Comparaison entre modèles atomiste et Gros-Grains



Etude de l'interaction entre les deux partenaires d'un homodimère de SOD (Cu, Zn SuperOxyde Dismutase) en représentation **Gros-Grains**. Les deux protéines SOD sont représentées soit par un modèle rigide tout-atome soit par un modèle Gros-Grains. Les charges partielles du modèle atomiste sont celles de CHARMM27. Les charges et les dipôles du modèle GG sont choisis de façon à reproduire au mieux le champ électrique tout-atome à l'extérieur d'un monomère isolé. A partir de la configuration RX connue du complexe, la distance entre les deux SOD est augmentée sans modifier la structure interne ni l'orientation relative des deux protéines. Les interactions **électrostatiques** et les contributions de **surface accessible au solvant (SAS)** sont calculées pour 15 distances relatives. Les interactions coulombiennes sont calculées soit dans le vide (graphique du haut) soit en présence d'un solvant diélectrique continu en résolvant l'équation de Poisson - Boltzmann (milieu). La contribution SAS représente de façon implicite les interactions non électrostatiques, principalement hydrophobes (bas). Les courbes d'interaction entre les deux monomères obtenues par les deux méthodes sont en très bon accord pour distances protéine - protéine supérieures à 3.5 Å. Au-dessous les différences fines entre les surfaces de contact tout-atome ou GG donne des contributions de désolvation (milieu) et d'hydrophobicité (bas) différentes. Par contre les interactions électrostatiques directes sont quasiment identiques sur tout l'intervalle de distances considérées. Au total, l'écart tout-atome/GG apparaît dans une zone de faible distance où la méthode PB-SA atteint ses limites.

### CALENDRIER

- Nov 2004-Juin 2005:** Mise au point du modèle et comparaison tout-atome/Gros-Grain avec méthode PBSA
- Juillet 2005-Déc 2005:** Mise au point d'un modèle GG de solvant
- Janv 2006-Déc 2006:** Etude systématique de complexes protéine-protéine et protéine-ADN.

### PUBLICATIONS PRINCIPALES

- [1] M. Marchi, D. Borgis, N. Lévy, and P. Ballone, J. Chem. Phys. **114** (2001)
- [2] T. Haduong, S. Phan, M. Marchi, and D. Borgis, J. Chem. Phys. **117** (2002)
- [3] N. Basdevant, D. Borgis, and T. Haduong, J. Comp. Chem. **25**, 1015 (2004)
- [4] N. Basdevant, T. Haduong, and D. Borgis, Mol. Phys. **102**, 783 (2004)