

Le calcul en coordonnées internes pour la détermination des contraintes RMN inter et intramoléculaires

<http://www.ibpc.fr/~terez/ACI/>

CONTEXTE

Le développement de la biologie structurale a permis de confirmer ou de définir quelques grands principes structuraux, comme les structures secondaires ou tertiaires des protéines. L'utilisation de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) permet d'avoir accès à des états plus flexibles des macromolécules biologiques. Cependant, la RMN mesure des paramètres moyens, que l'on peut relier à des intervalles de contraintes géométriques (distances, angles), mais qui ne donnent pas d'information directe sur la conformation instantanée des biomolécules.

L'amélioration des méthodes de calcul de structures RMN est donc nécessaire pour déterminer des conformations de bonne qualité structurale en accord avec les paramètres mesurés. Au delà, elle est aussi un enjeu important de la compréhension des mécanismes gouvernant la stabilité et l'interaction des bio-macromolécules.

OBJECTIFS

Un large consensus existe dans la communauté RMN sur l'efficacité des coordonnées internes pour le calcul des structures. Le but du projet ICMD-RMN est l'application au calcul de structures RMN d'une méthodologie en coordonnées internes (ICMD), développée au Laboratoire de Biochimie Théorique (LBT), qui est l'une des premières méthodes proposées dans ce domaine, et qui présente deux avantages:

1. des équations du mouvement quasi-hamiltoniennes, et des intégrateurs symplectiques, qui offrent la meilleure stabilité des trajectoires et
2. la possibilité d'utiliser cette méthodologie sur des molécules décrites par n'importe quel nombre de degrés de liberté et sur des complexes moléculaires.

Le problème spécifique auquel nous voulons appliquer ICMD est la détermination de structures de multimères, dans le cas très fréquent, où il y a une difficulté à distinguer entre des contraintes inter- et intra-moléculaires. La méthodologie ARIA, développée à l'Unité de Bioinformatique Structurale (UBS), sera utilisée conjointement avec ICMD pour surmonter ce problème. Plusieurs domaines d'applications seront explorés:

1. la détermination de structures monomères et multimères de peptides impliqués dans des maladies transconformationnelles (maladie d'Alzheimer, prion) associés ou non à des cations métalliques (MNHN),
2. le positionnement des molécules de la protéine Crh dans un cristal à partir de contraintes accessibles par la RMN du solide (IBCP)
4. le calcul de complexes hétéromultimères (LCBS).

PROJET

Développer des méthodes d'attribution des NOEs dans le cadre de la détermination de structures RMN multimériques

Développer une interface de ICMD avec la RMN, et diffuser la méthodologie ICMD dans la communauté RMN.

RESULTATS

La détermination de structures monomères et multimères de peptides impliqués dans des maladies transconformationnelles (maladie d'Alzheimer, prion) associés ou non à des cations métalliques [1-3]

Validation de la procédure ICMD pour le calcul de structures RMN de protéines [4].

Publication d'une revue sur les méthodes numériques utilisées dans le cadre de la RMN des biomacromolécules [5].

CALENDRIER

2004-2005	Validation de la méthodologie ICMD
2005-2006 multimériques	Algorithmes ARIA pour le calcul de structures
2006-2007	Diffusion de la méthodologie ICMD

LABORATOIRES IMPLIQUES

LBT / UPR 9080 / Paris
UBS/ Institut Pasteur / Paris
LCBS / MNHN/ Paris
LCBS / ICSN / Gif-sur-Yvette
IBCP / UMR 5086 / Lyon

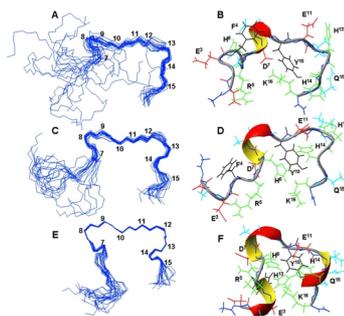
MOTS CLES

Biologie structurale, Résonance Magnétique Nucléaire, RMN, Coordonnées internes, structures multimères.

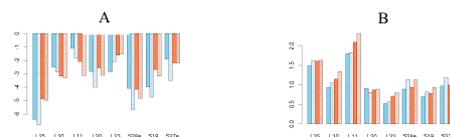
PUBLICATIONS PRINCIPALES

- [1] Kozin SA, Bertho G, Mazur AK, Rabesona H, Girault JP, Haertle T, Takahashi M, Debey P, Hoa GH. Sheep prion protein synthetic peptide spanning helix 1 and beta-strand 2 (residues 142-166) shows beta-hairpin structure in solution. *J Biol Chem.* 276(49):46364-46370, 2001
- [2] Séverine Zirah, Sergey A. Kozin, Alexey Mazur, Alain Blond, Michel Cheminant, Isabelle Ségalas-Milazzo, Pascale Debay et Sylvie Rebuffat, Structure modification of Aβ(1-16), the N-terminal region of the amyloid peptide, upon in vitro aging and association with Zn²⁺ soumis.
- [3] Sergey A. Kozin, Claire Lepage, Gaston Hui Bon Hoa, Hanitra Rabesona, Alexey K. Mazur, Alain Blond, Michel Cheminant, Thomas Haertlé Pascale Debay et Sylvie Rebuffat, Specific recognition between surface loop 2 (132-143) and helix 1 (144-154) within sheep prion protein from in vitro studies of synthetic peptides, en préparation.
- [4] Benjamin Bardiaux, Thérèse Malliavin, Michaël Nilges, Alexey Mazur, Comparison of different torsion angle approaches for NMR structure determination, en préparation.
- [5] Thérèse Malliavin, Quantitative analysis of NMR parameters: a prerequisite for the determination of the structure and dynamics of biomolecules, *Current Organic Chemistry*, sous presse (2005).

VALIDATION DE ICMD



Structure ICMD tridimensionnelle du peptide Aβ (1-16) [2] en absence (A-B) et en présence (C-F) de Zn²⁺. Les structures C et D ont été calculées sans contraintes impliquant les ions Zn²⁺, tandis que E et F ont été obtenues en appliquant des contraintes sur la coordination du Zinc.



La méthodologie ICMD est en cours de validation sur une série de 8 protéines ribosomales [4] en comparant les résultats de ICMD (en rouge) avec ceux obtenus par CNS (en bleu). A. Les scores WHATCHECK de qualité de la structure du squelette peptidique sont légèrement meilleurs pour ICMD que pour CNS. B. Les valeurs de RMSD entre les conformères sont plus élevées pour ICMD, que pour CNS, ce qui est le signe d'une meilleure exploration de l'espace conformationnel.