



STAGE MASTER 2

**ÉTUDE PAR SIMULATION
DES PROPRIÉTÉS
MÉCANIQUES DE
RÉPÉTITIONS SPECTRINE**

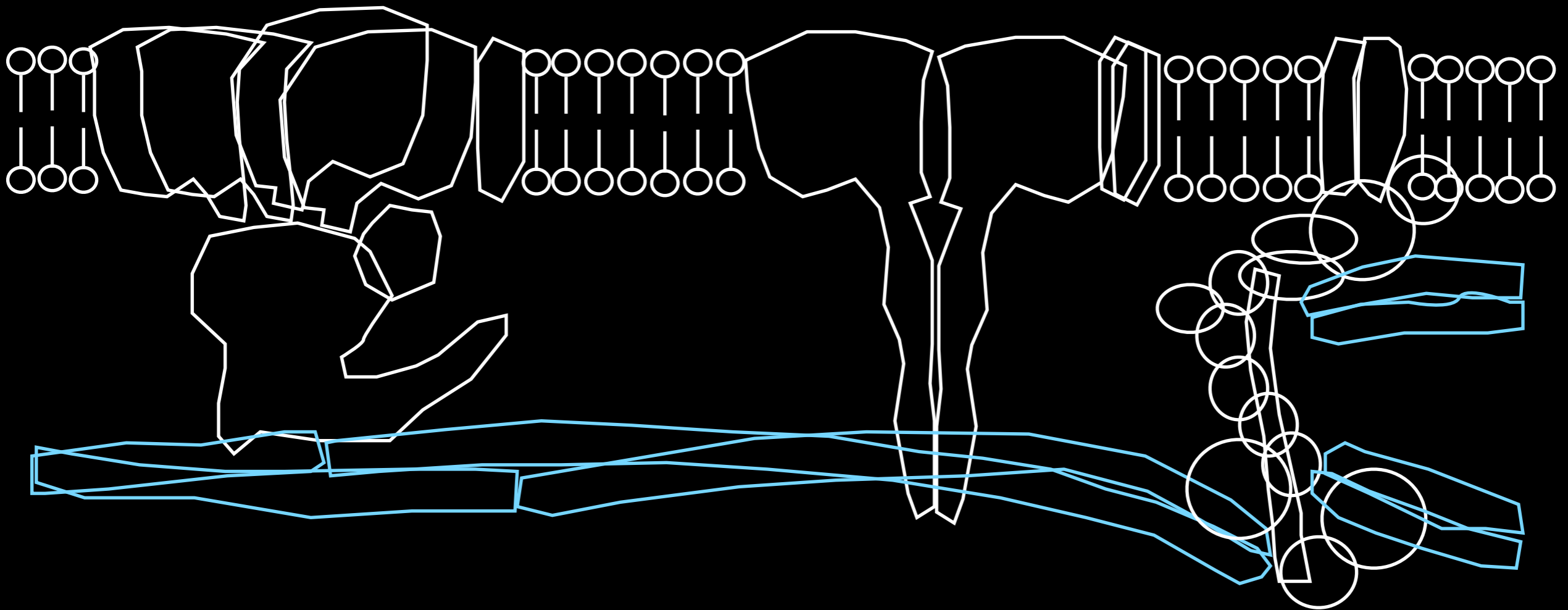
**THOMAS HASCHKA
UMR-S665 DSIMIB**

SOUS LA RESPONSABILITÉ DE CATHERINE ETCHÉBEST

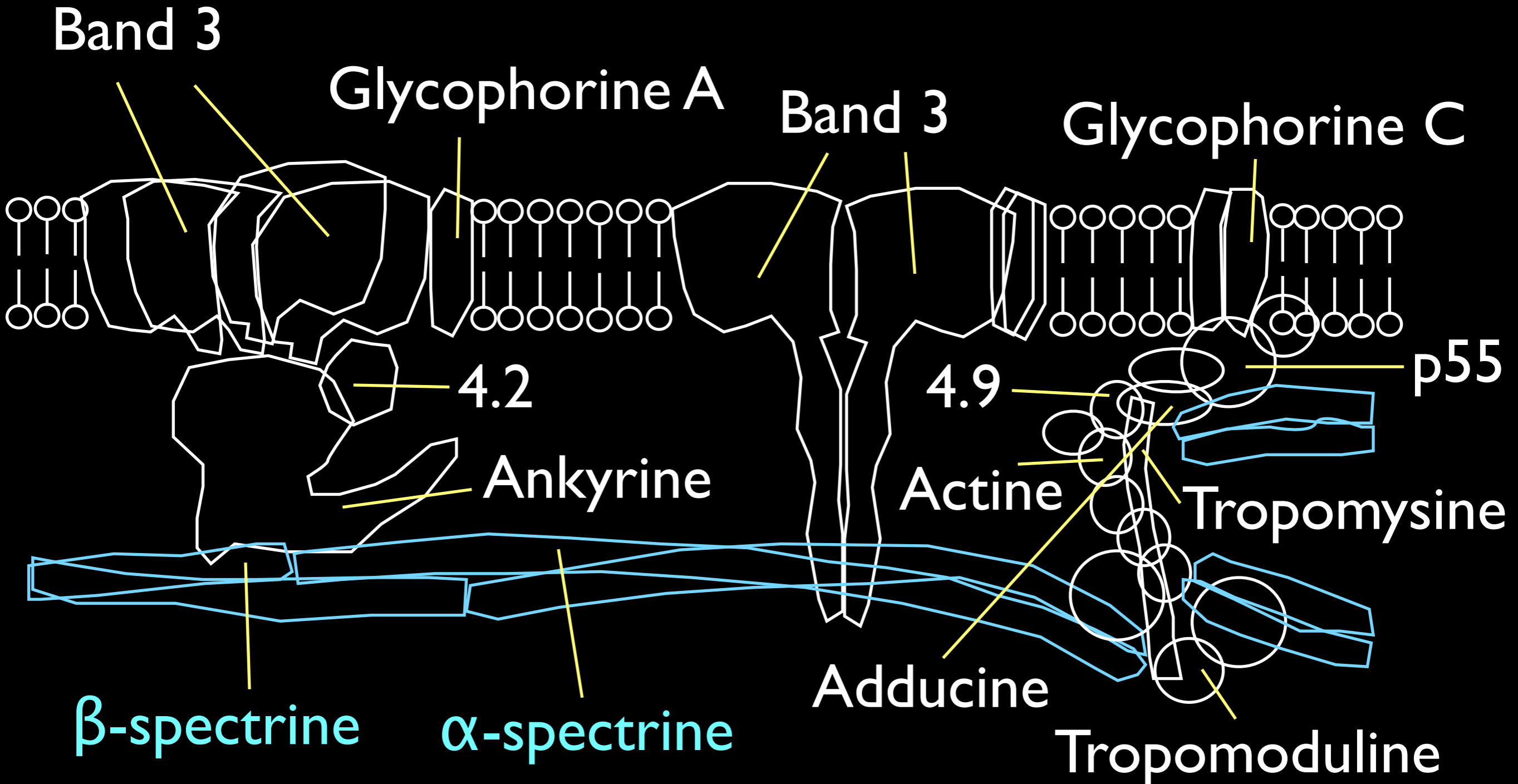
La spectrine

- Forme le cytosquelette des cellules eucaryotes et érythrocyte (globule rouge).
- Donne la structure aux cellules et les propriétés mécaniques, comme l'élasticité.
- Peut générer des maladies du sang parce que la structure du globule rouge n'est pas parfaite.

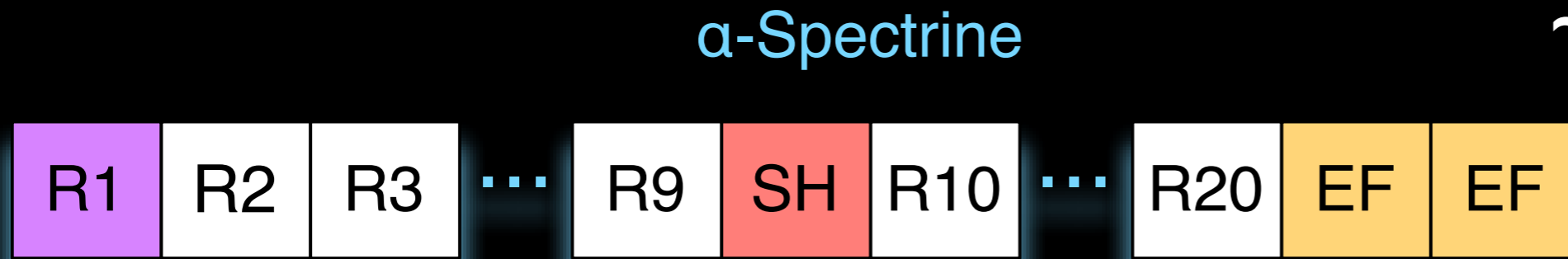
La spectrine en dessous de la membrane



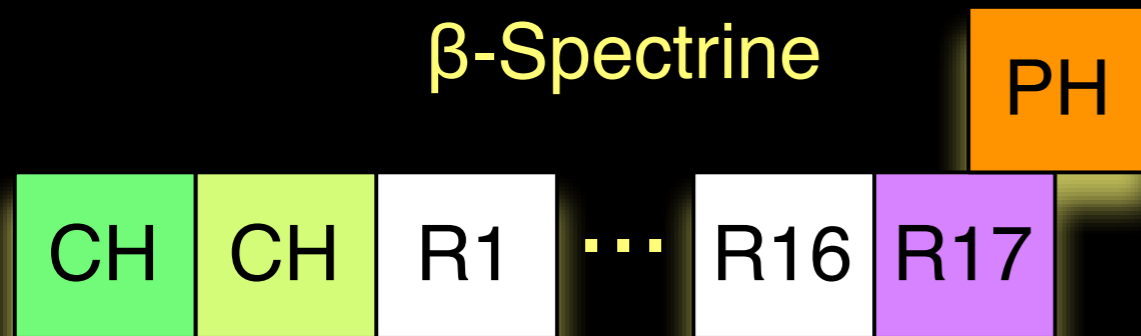
La spectrine en dessous de la membrane



Sa structure

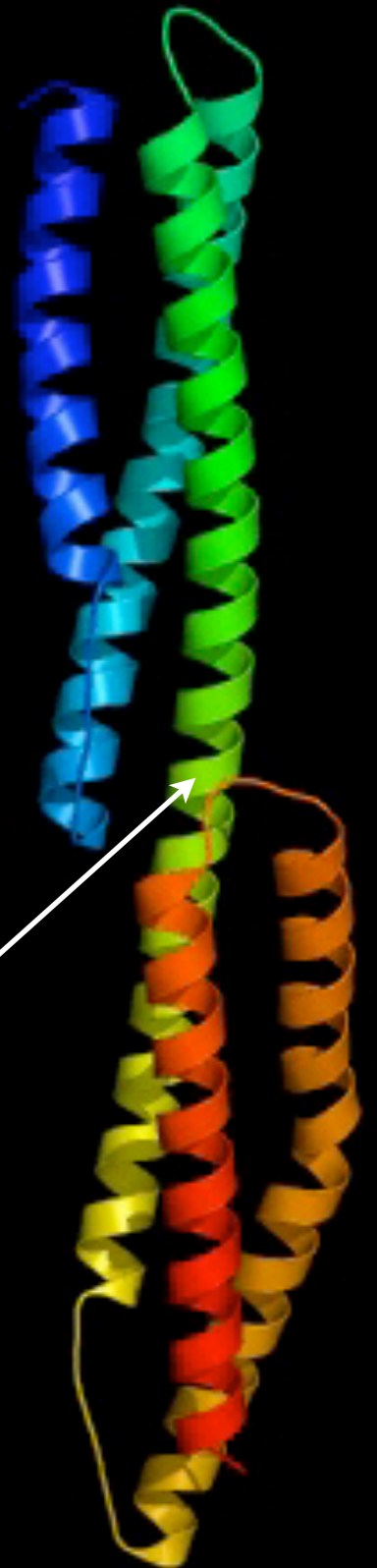


$\sim 65 \text{ \AA}$



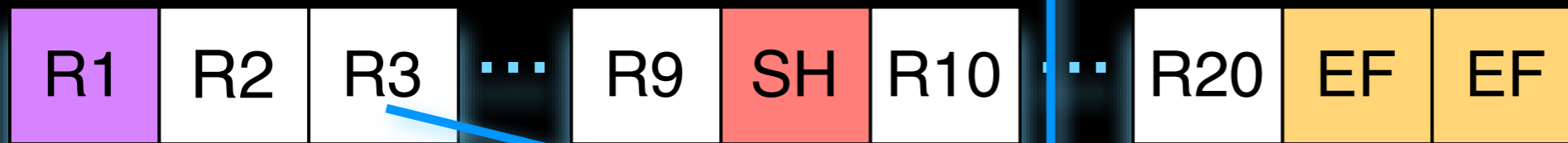
Linker

deux
répétitions de la spectrine

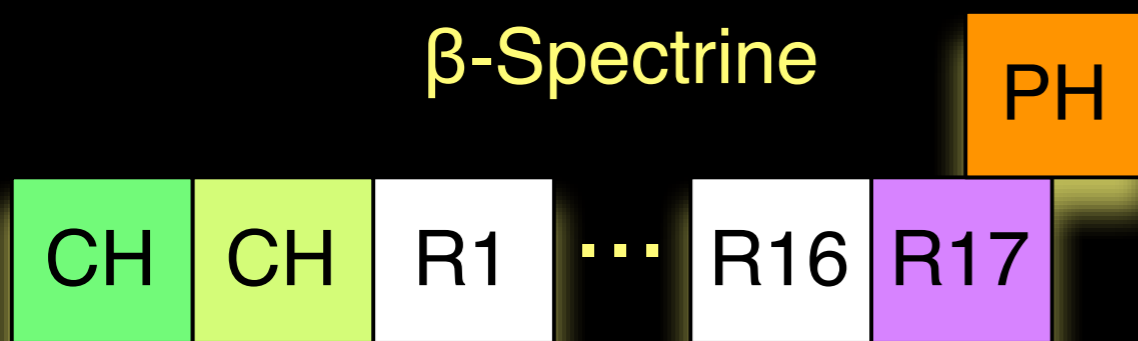


Sa structure

α -Spectrine



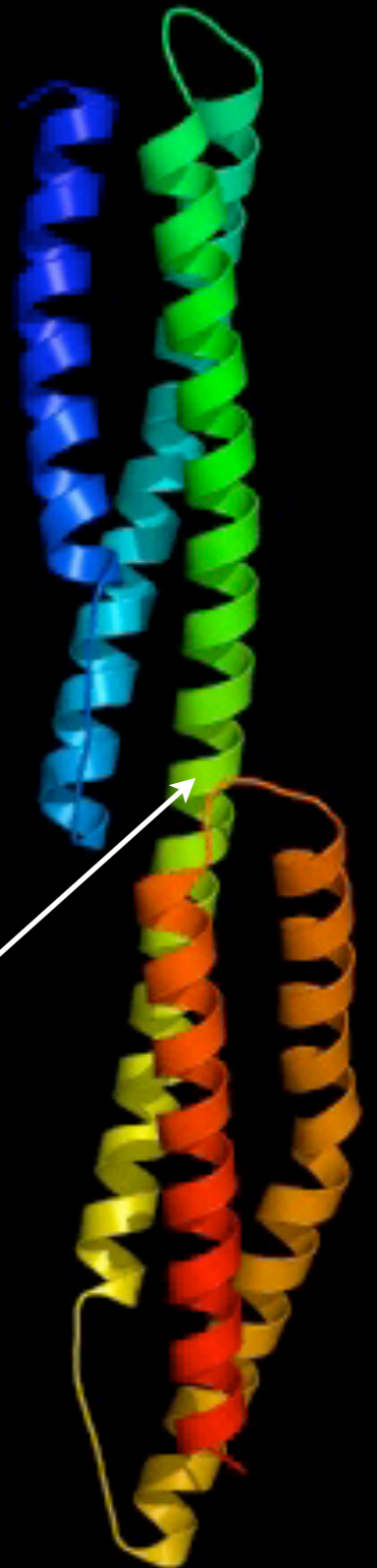
β -Spectrine



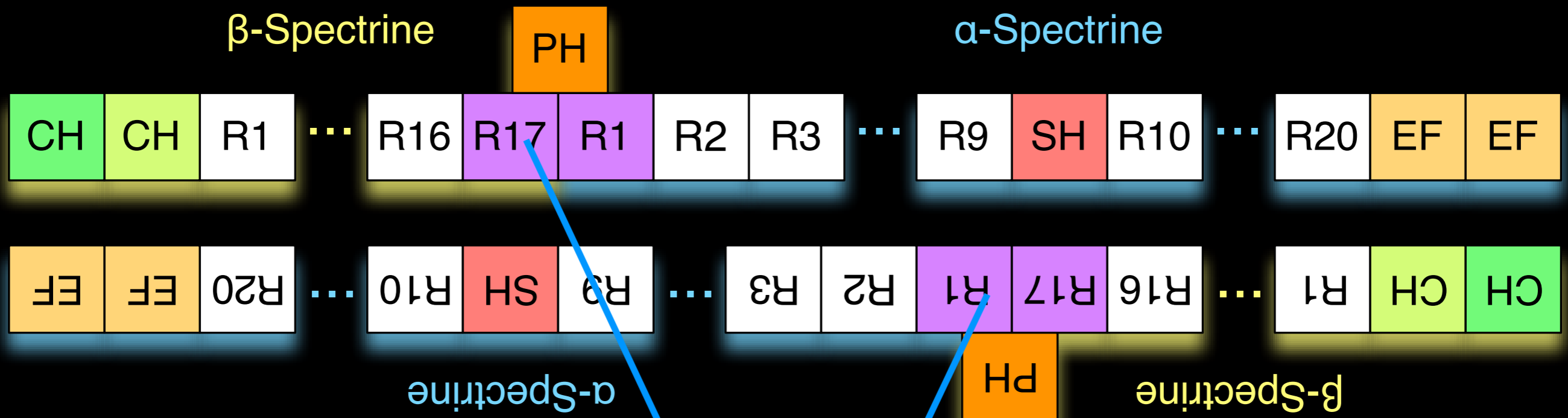
$\sim 65 \text{ \AA}$

Linker

deux
répétitions de la spectrine



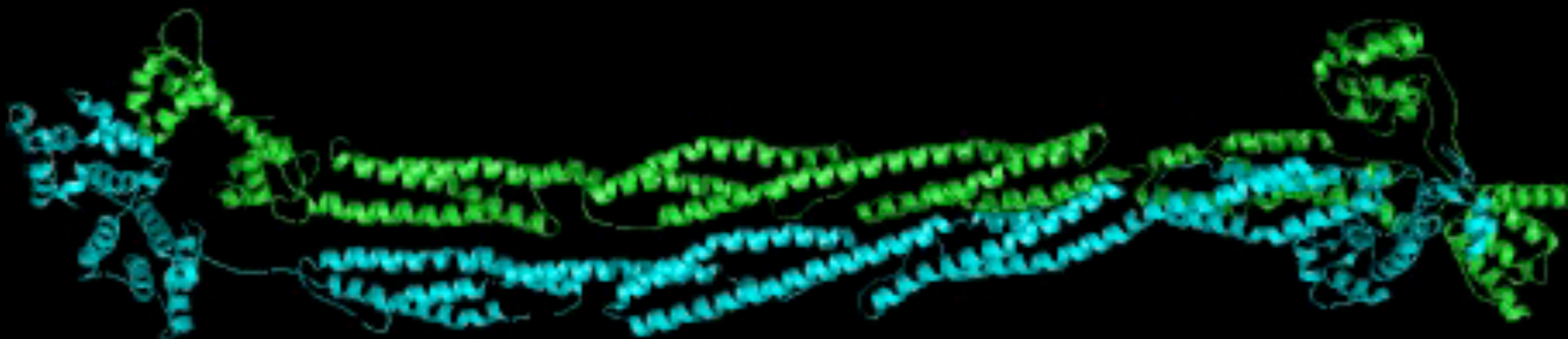
Le tétramère



Formation d'une répétition complète

l' α -actinine

- Est une «mini» spectrine
- Au contraire de la spectrine sa structure est connue.



La problématique majeure

Echelles des Simulations

Cytosquelette

modèles
mécanique

Dynamique
de Langevin

Modes normaux

Atomes
Molécules

Dynamique
moléculaire

Gros grains

La problématique majeure

Echelles des Simulations

Cytosquelette

modèles
mécanique

Dynamique
de Langevin

Modes normaux

Atomes
Molécules

Dynamique
moléculaire

Gros grains

comment lier les données des
petites échelles aux grandes ?

Vecteur d'attaque

- Configurer les valeurs mécaniques par les méthodes existantes à l'échelle atomique
- Mais comment ?

2 méthodes + 1 modèle

- La dynamique moléculaire
- Les modes normaux
- Un modèle mécanique coil-coiled remplaçant la spectrine.

La dynamique moléculaire

- Nous permet de simuler l' α -actinine à l'échelle atomique.

Le champ de force

- Décrit les interactions entre les atomes simulés, dont le potentiel

$$V = \frac{1}{2} \sum_{\text{liaisons}} k_b (x - x_0)^2 + \frac{1}{2} \sum_{\text{angles}} k_\theta (\theta - \theta_0)^2$$
$$+ \frac{1}{2} \sum_{\text{dièdres}} k_\phi [\phi + \cos(n\phi - \delta)] + \sum_{\text{paires non liées}} \left[\frac{A}{r^{12}} - \frac{B}{r^6} + \frac{q_i q_j}{Dr} \right]$$

Simulation

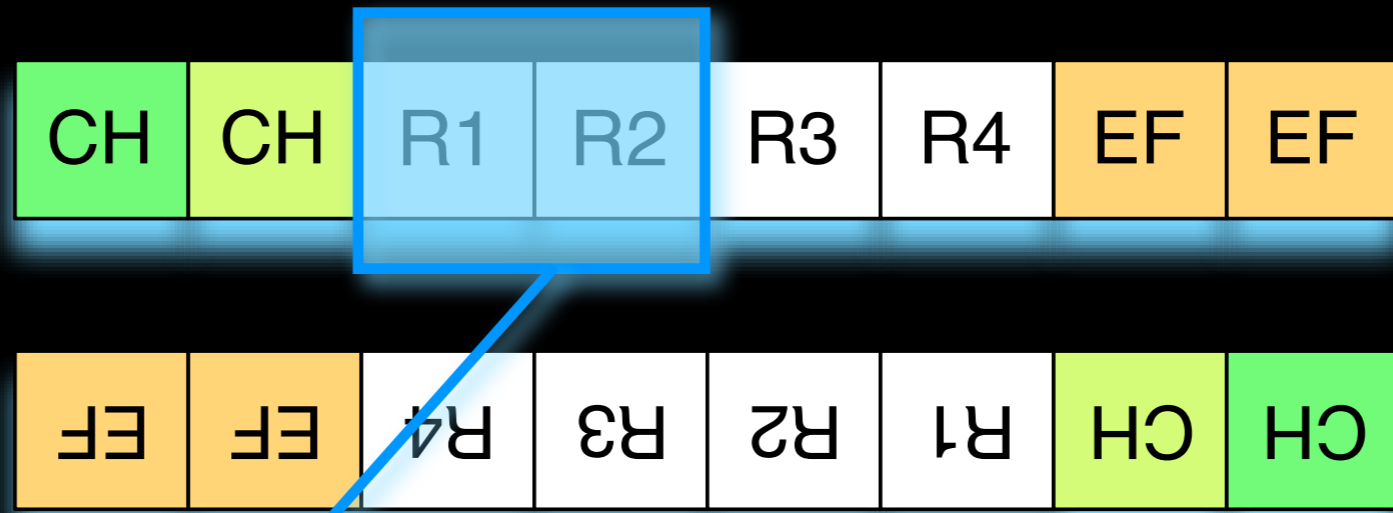
- Par intégration de champ de force :

$$\vec{F} = m \frac{d^2 \vec{x}}{dt^2} = \vec{\nabla} V$$

Simulations de l' α -actinine

- 4 simulations de 10ns de la «rod domain» de l' α -actinine.



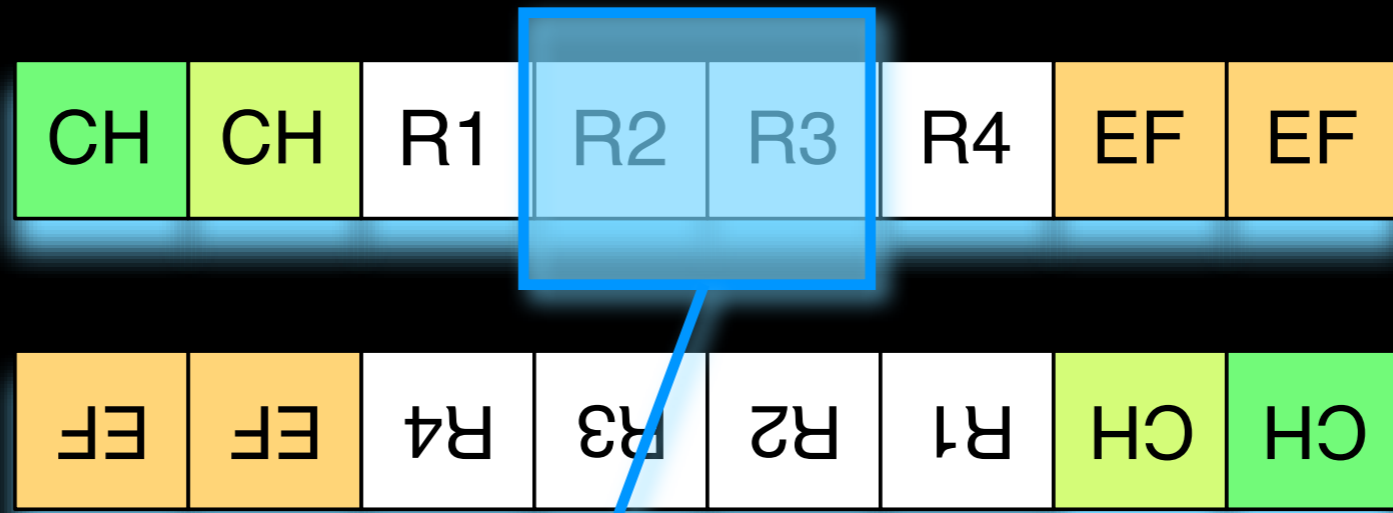


Simulation I
R1-R2



Simulation 1
R1-R2

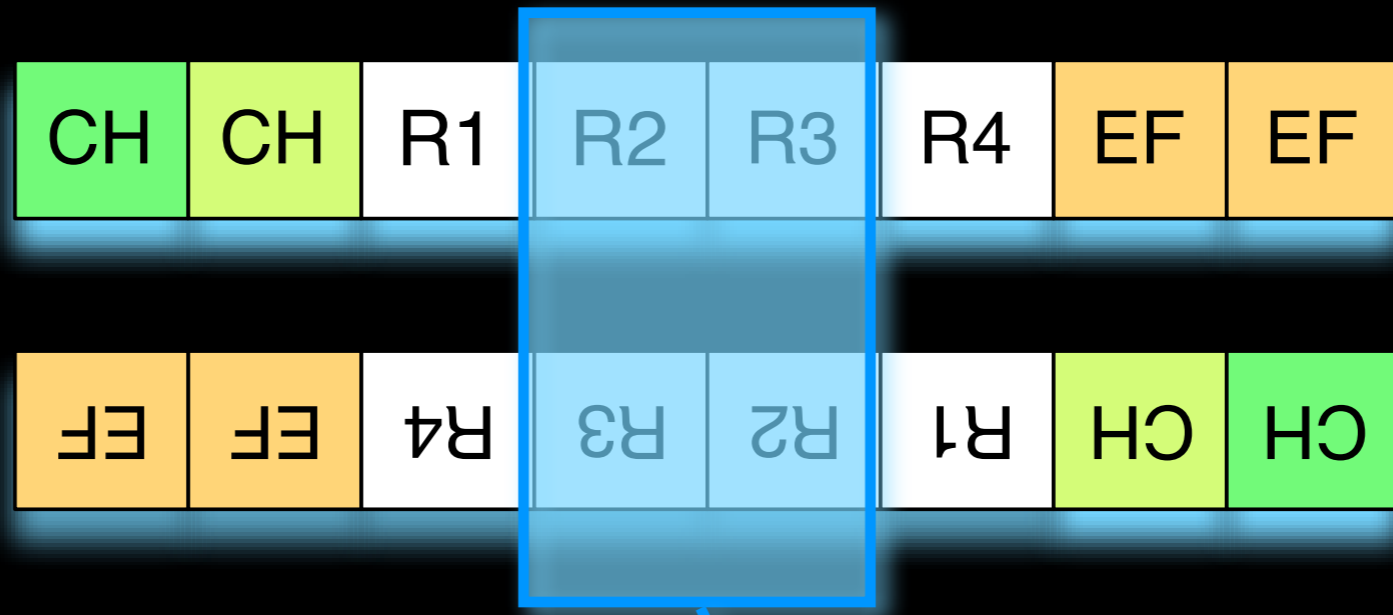
Simulation 2
R1-R2;R3-R4



Simulation 1
R1-R2

Simulation 2
R1-R2;R3-R4

Simulation 3
R2-R3



Simulation 1
R1-R2

Simulation 2
R1-R2;R3-R4

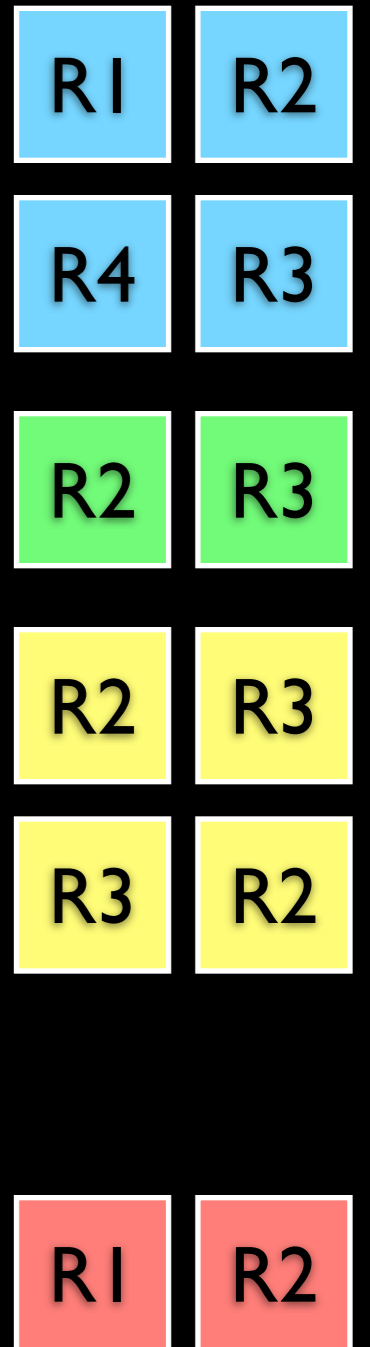
Simulation 3
R2-R3

Simulation 4
R2-R3;R2-R3

Les résultats MD

Stabilité des sections simulées :

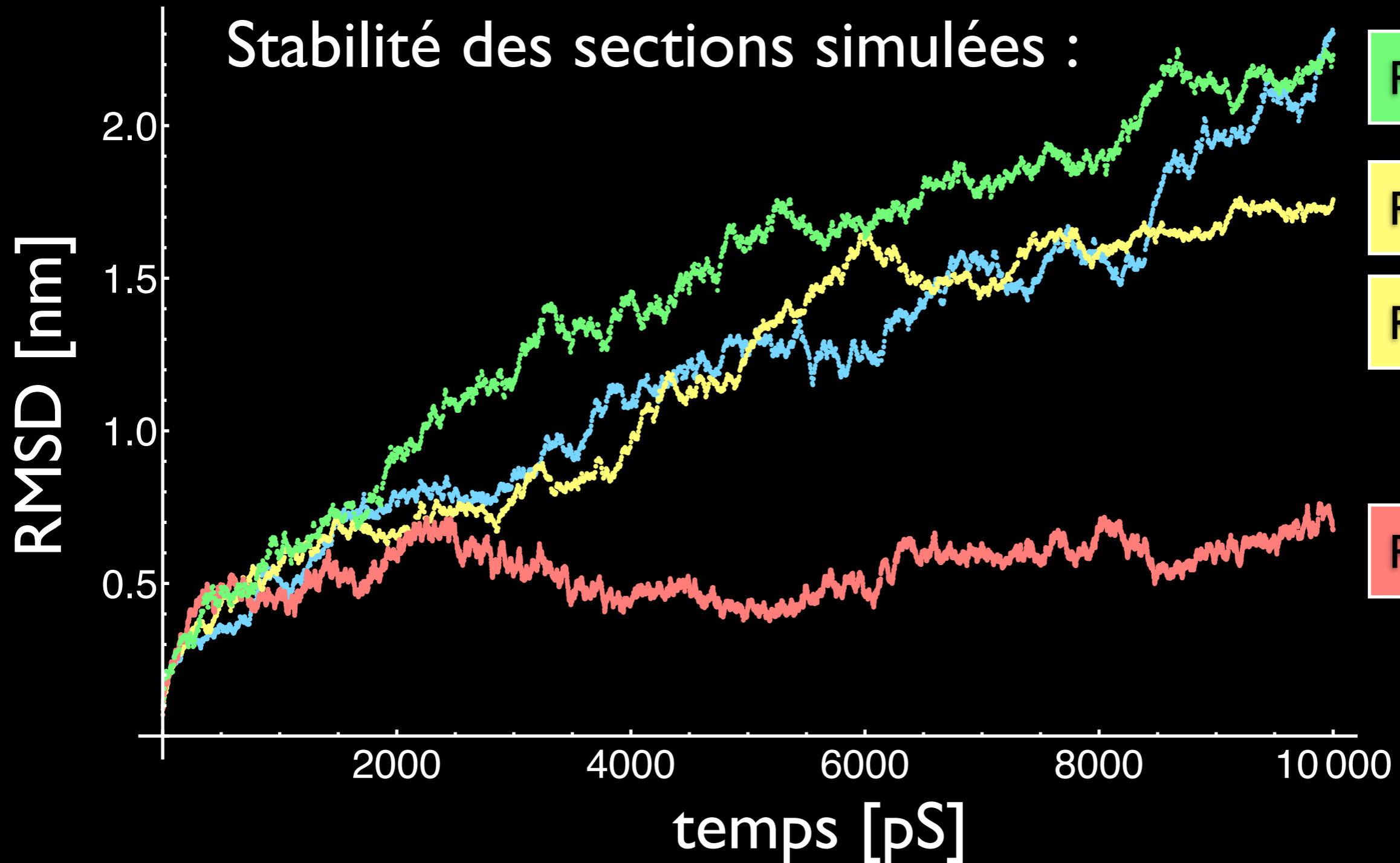
RMSD [nm]



temps [pS]

Les résultats MD

Stabilité des sections simulées :



R1	R2
R4	R3
R2	R3
R2	R3
R3	R2
R1	R2

Les résultats MD

Le centre est plus stable en dimère

R2

R3

R2

R3

R3

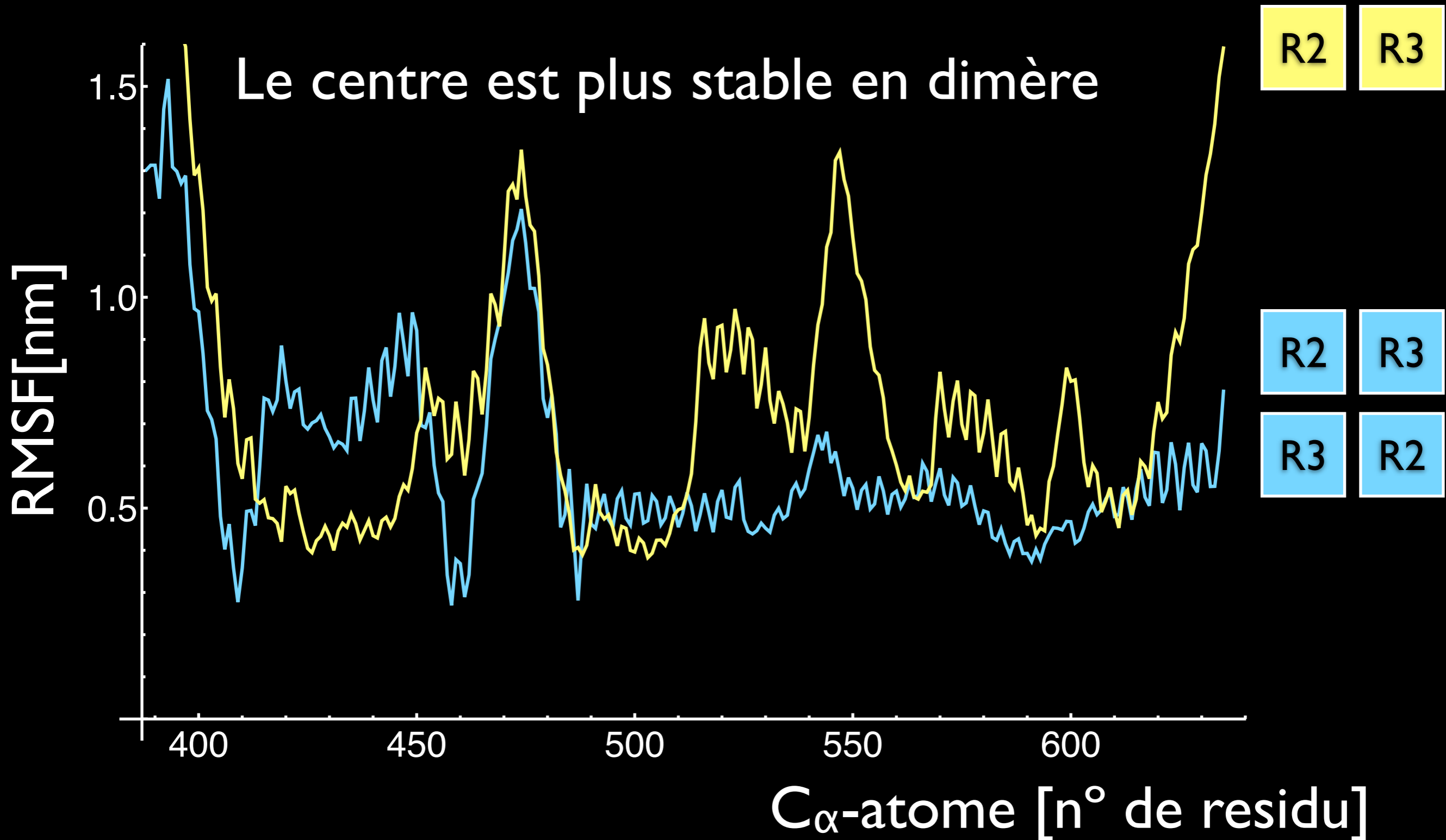
R2

RMSF[nm]

C_{α} -atome [n° de residu]

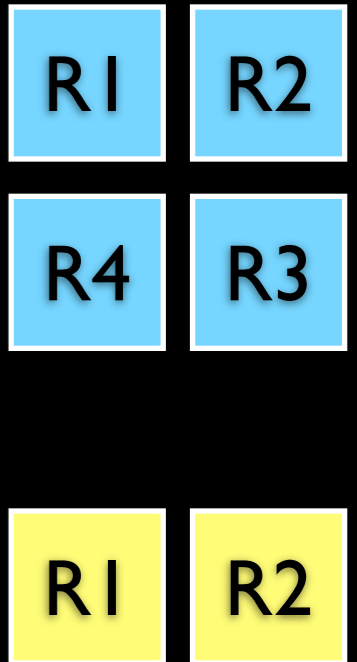
Les résultats MD

Le centre est plus stable en dimère



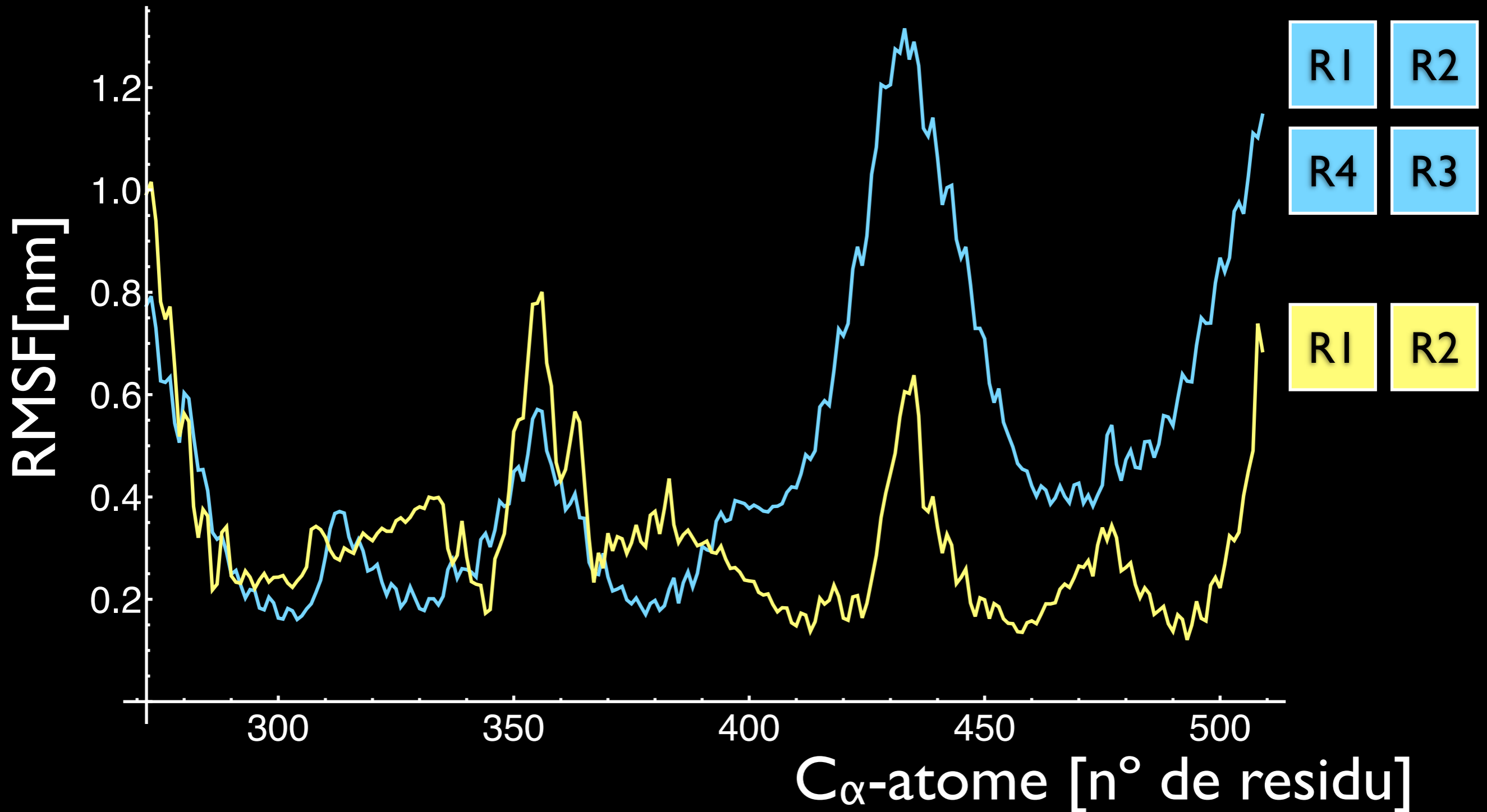
Les résultats MD

RMSF[nm]

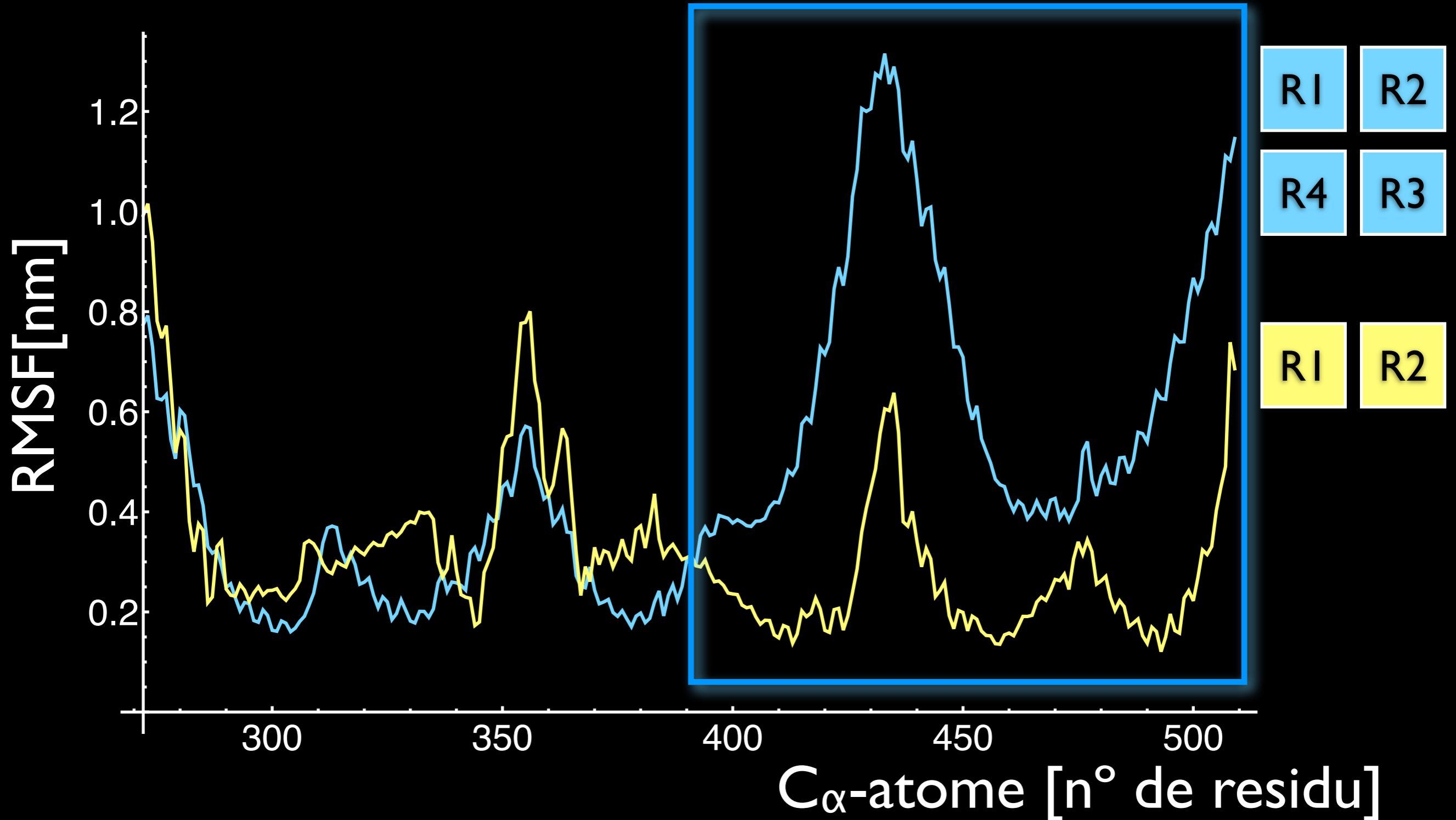


C_{α} -atome [n° de residu]

Les résultats MD



Les résultats MD



Les résultats MD

R1

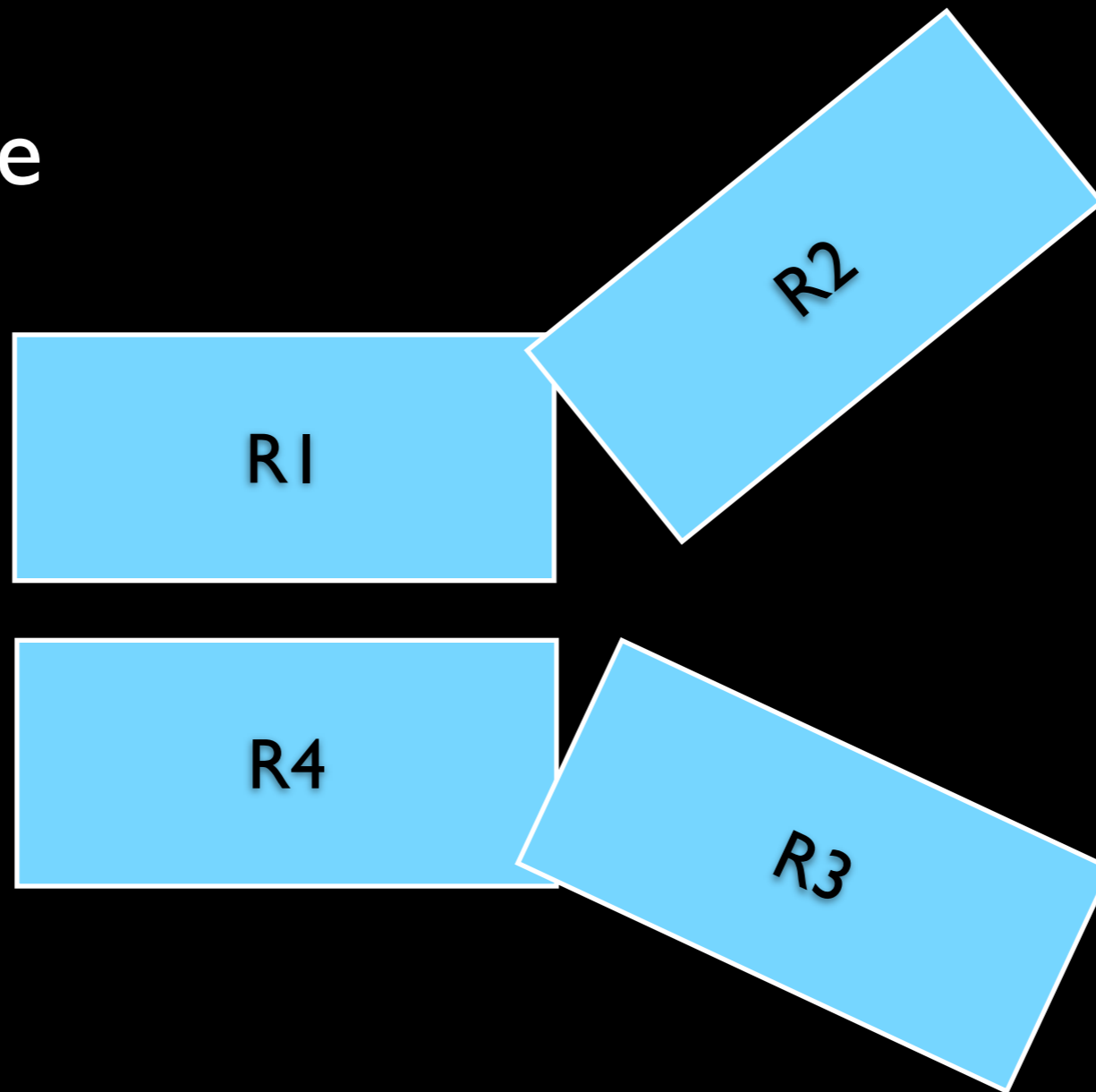
R2

R4

R3

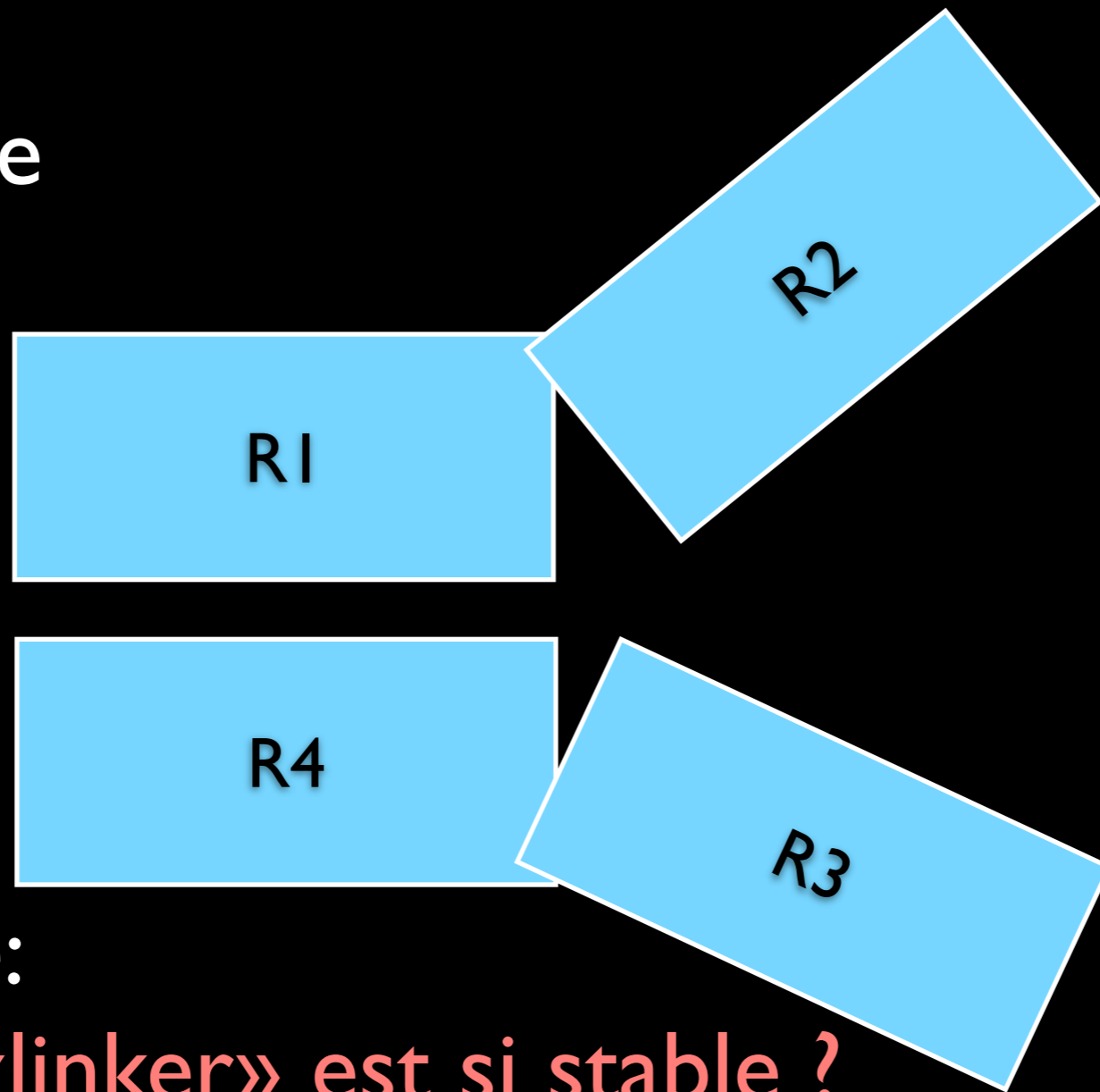
Les résultats MD

On observe



Les résultats MD

On observe



On s'interroge:

Est-ce que le «linker» est si stable ?

Est-ce que cette interaction est nécessaire pour le surenroulement ?

Modes normaux

- Calcule les oscillations propres de la protéine.
- Approximation 2^{ème} ordre. (harmonique)
- Nous avons écrit notre propre outil à partir du modèle de Tirion.
(Network Mesh)
- Nous permettent de déduire directement les valeurs mécaniques !

Bernoulli-Euler

flexion

$$\left(\frac{EI}{\rho A}\right)^2 \frac{\partial^4 u}{\partial x^4} + \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = 0$$

torsion

$$\frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} = \frac{\rho}{G} \frac{\partial^2 \phi}{\partial t^2}$$

+ conditions aux limites

$$\omega_n = \frac{p_n^2}{L^2} \sqrt{\frac{EI}{\rho A}}$$

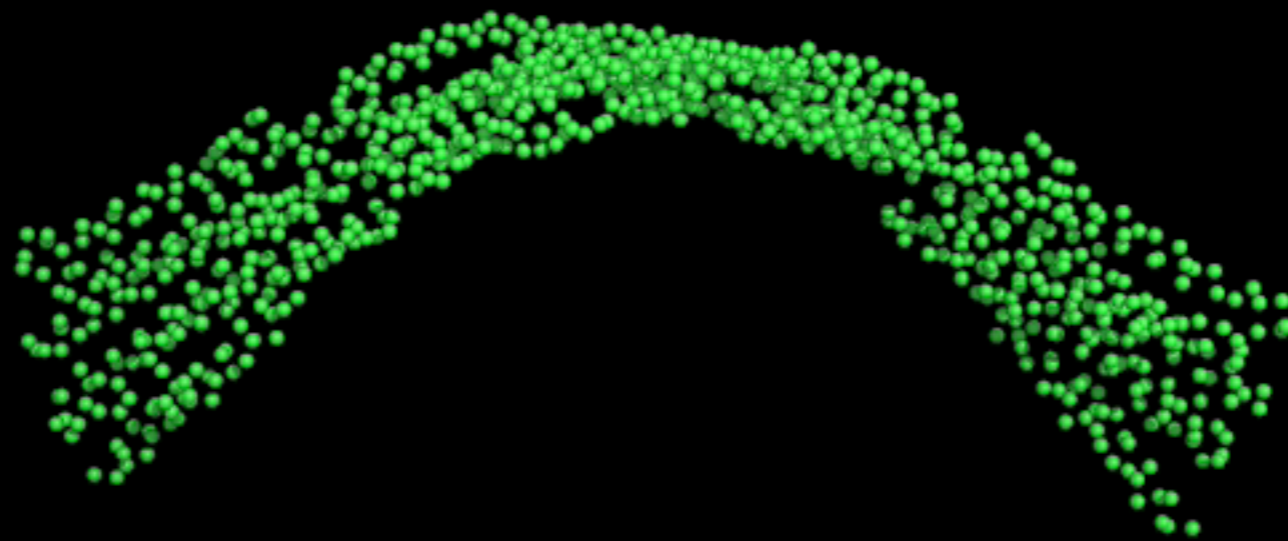
=Relation entre

$$\omega_n = \frac{2n\pi}{L} \sqrt{\frac{G}{\rho}}$$

oscillation propre et
module de Young

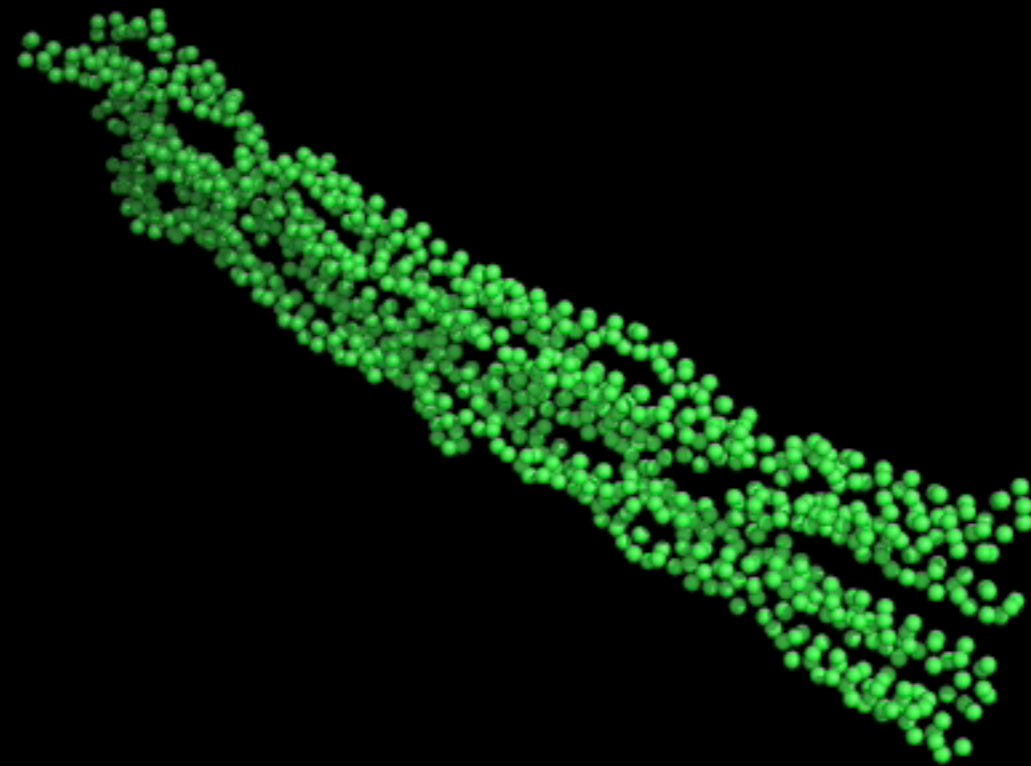
oscillation propre et
module de cisaillement

Résultats NMA



$$\Rightarrow E = 1,103 \frac{\text{pN}}{\text{nm}^2}$$

Résultats NMA



$$\Rightarrow G = 3,549 \frac{\text{pN}}{\text{nm}^2}$$

Modèle Coil-Coiled

- Pourquoi ?
- On essaie de simplifier la description et de calibrer les interactions.
- Modèle gros grains vers un modèle mécanique.

Modèle Coil-Coiled

$$x[t] = r \cos(\omega t) + \frac{d}{2} \cos(\mu t),$$

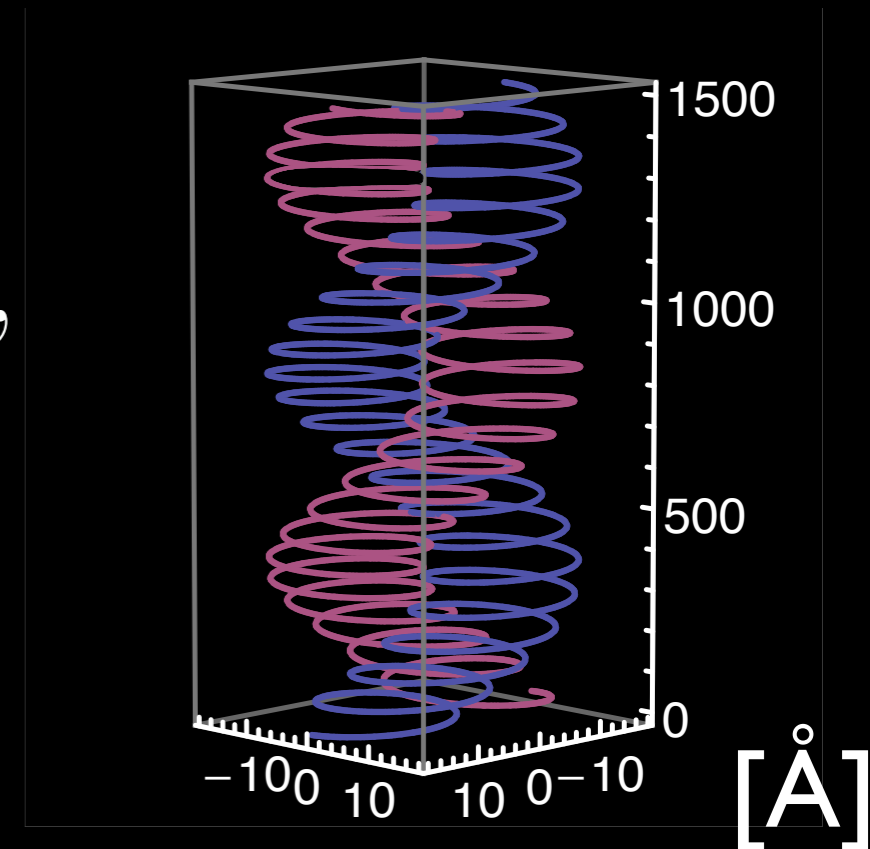
$$y[t] = r \sin(\omega t) + \frac{d}{2} \sin(\mu t),$$

$$z[t] = t,$$

$$\xi[t] = r \cos(-\omega t + \Delta) + \frac{d}{2} \cos(\mu t + \pi),$$

$$\eta[t] = r \sin(-\omega t + \Delta) + \frac{d}{2} \sin(\mu t + \pi),$$

$$\zeta[t] = t.$$



Modèle Coil-Coiled

$$x[t] = r \cos(\omega t) + \frac{d}{2} \cos(\mu t),$$

$$y[t] = r \sin(\omega t) + \frac{d}{2} \sin(\mu t),$$

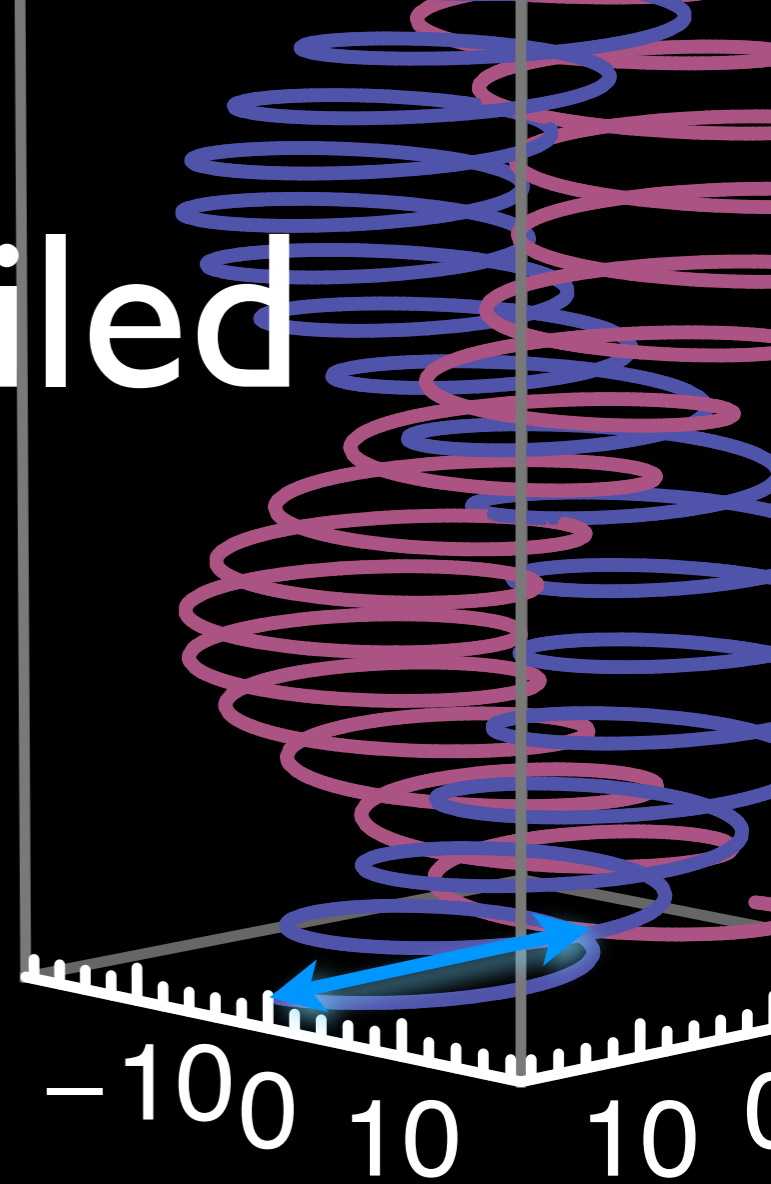
$$z[t] = t,$$

$$\xi[t] = r \cos(-\omega t + \Delta) + \frac{d}{2} \cos(\mu t + \pi),$$

$$\eta[t] = r \sin(-\omega t + \Delta) + \frac{d}{2} \sin(\mu t + \pi),$$

$$\zeta[t] = t.$$

rayon des hélices



Modèle Coil-Coiled

$$x[t] = r \cos(\omega t) + \frac{d}{2} \cos(\mu t),$$

$$y[t] = r \sin(\omega t) + \frac{d}{2} \sin(\mu t),$$

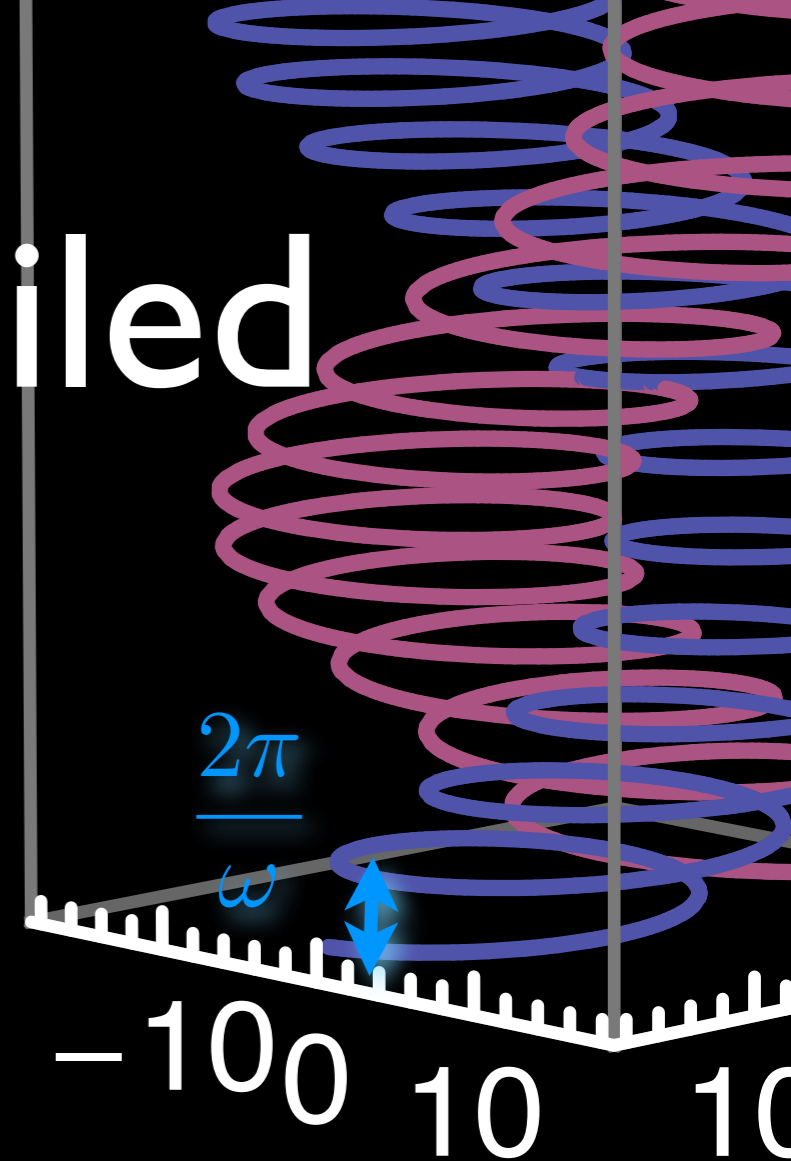
$$z[t] = t,$$

$$\xi[t] = r \cos(-\omega t + \Delta) + \frac{d}{2} \cos(\mu t + \pi),$$

$$\eta[t] = r \sin(-\omega t + \Delta) + \frac{d}{2} \sin(\mu t + \pi),$$

$$\zeta[t] = t.$$

fréquence des hélices



Modèle Coil-Coiled

$$x[t] = r \cos(\omega t) + \frac{d}{2} \cos(\mu t),$$

$$y[t] = r \sin(\omega t) + \frac{d}{2} \sin(\mu t),$$

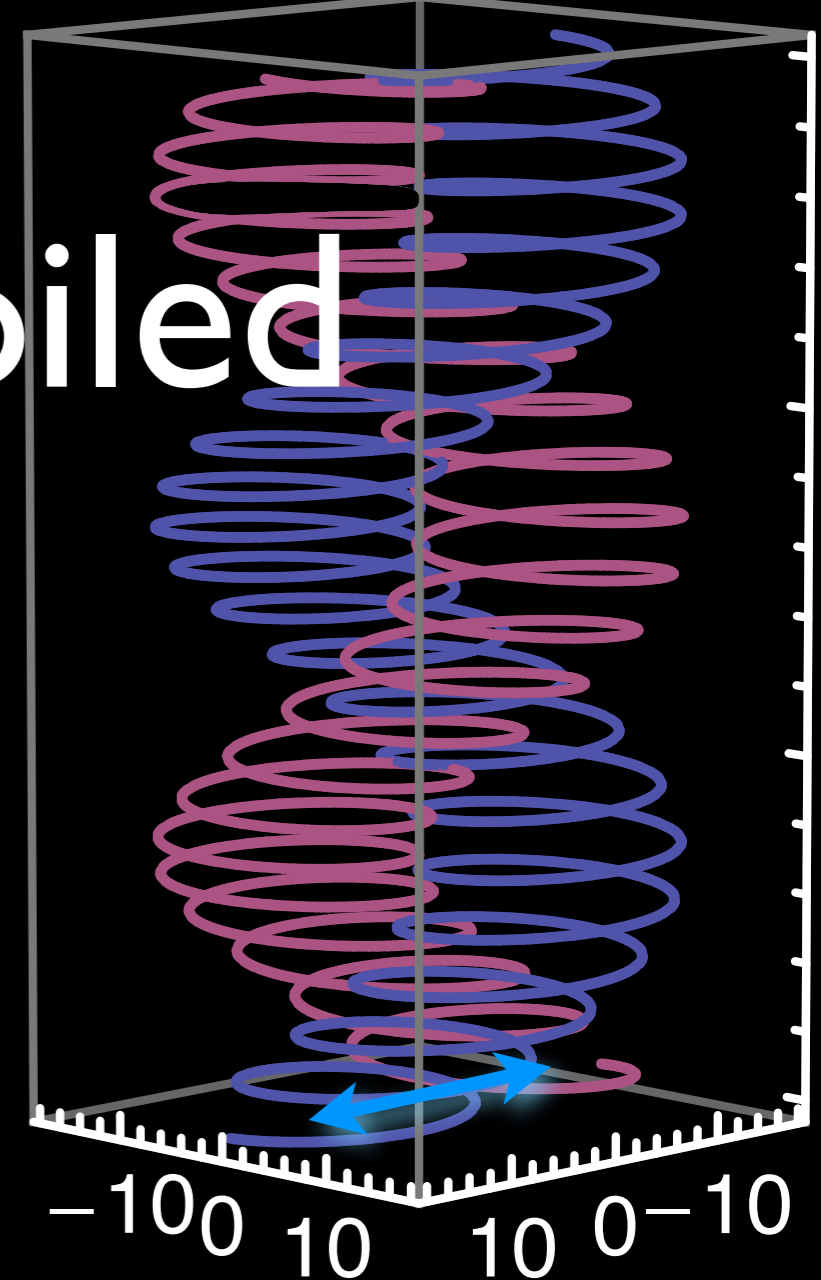
$$z[t] = t,$$

$$\xi[t] = r \cos(-\omega t + \Delta) + \frac{d}{2} \cos(\mu t + \pi),$$

$$\eta[t] = r \sin(-\omega t + \Delta) + \frac{d}{2} \sin(\mu t + \pi),$$

$$\zeta[t] = t.$$

d : distance entre les centres des hélices



Modèle Coil-Coiled

$$x[t] = r \cos(\omega t) + \frac{d}{2} \cos(\mu t),$$

$$y[t] = r \sin(\omega t) + \frac{d}{2} \sin(\mu t),$$

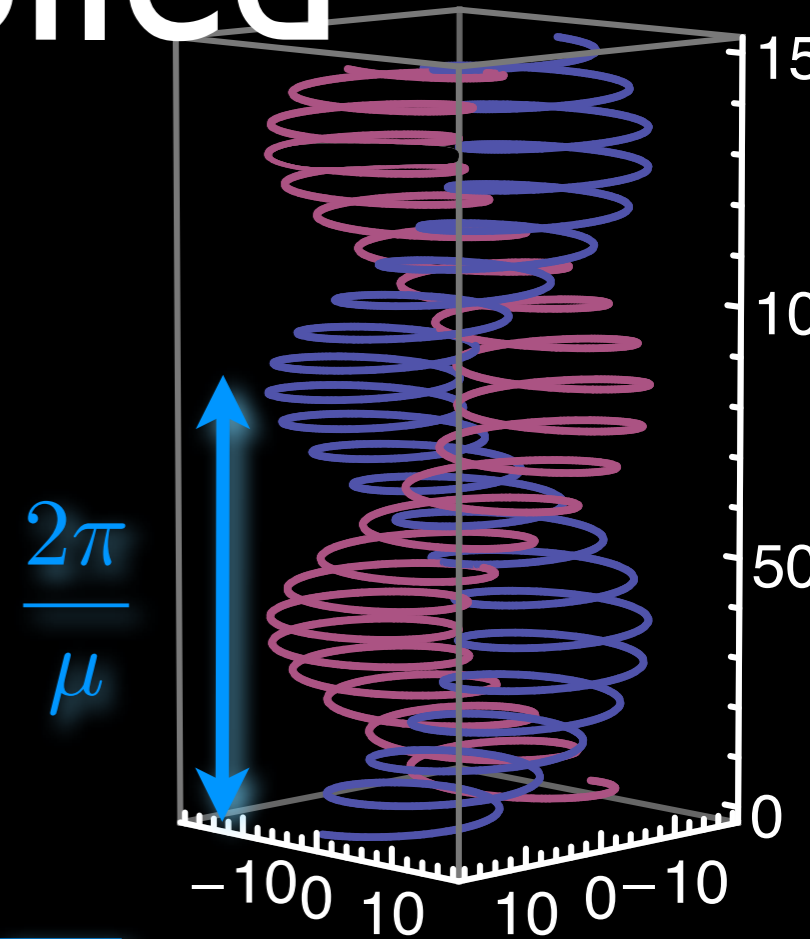
$$z[t] = t,$$

$$\xi[t] = r \cos(-\omega t + \Delta) + \frac{d}{2} \cos(\mu t + \pi),$$

$$\eta[t] = r \sin(-\omega t + \Delta) + \frac{d}{2} \sin(\mu t + \pi),$$

$$\zeta[t] = t.$$

fréquence du surenroulement



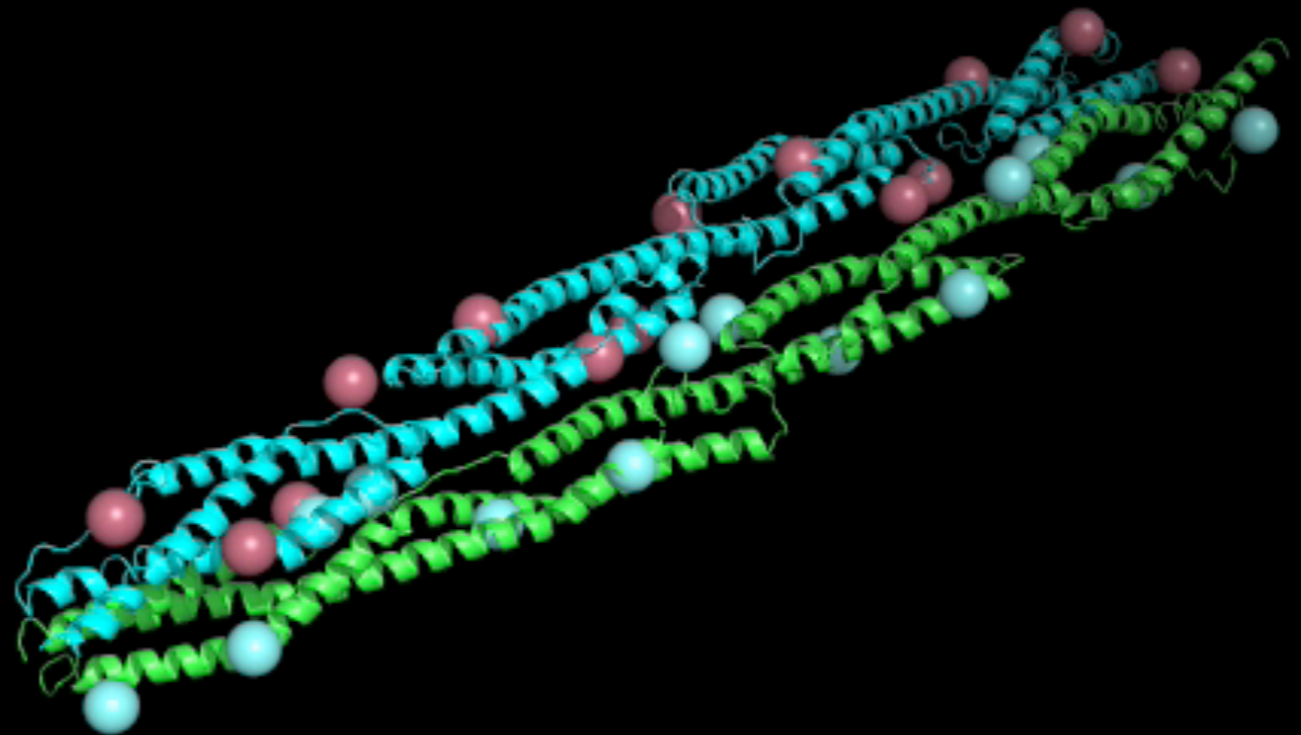
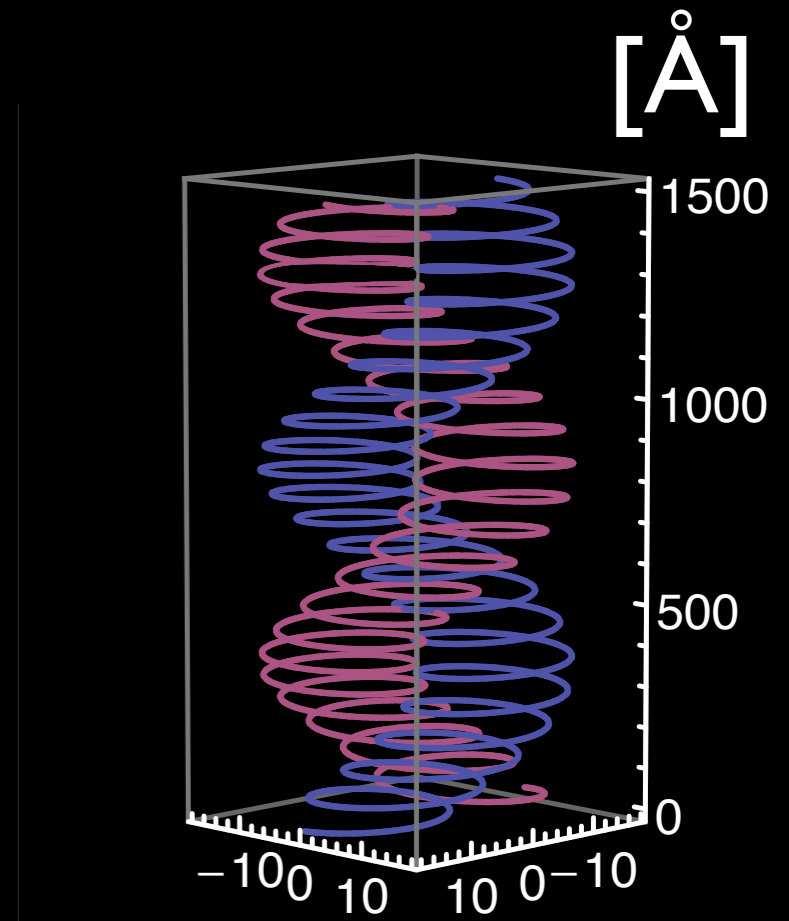
Sur ces hélices...

- Nous plaçons les billes, et essayons de paramétrer leurs interactions, par la dynamique moléculaire

Alignement

- Nous avons aligné les billes avec la «rod domaine» de l' α -actinine.
En calculant le tenseur d'inertie et on transforme les axes :
- Le résultat :

28 billes autour de la
«rod-domaine»



Construction du potentiel

- Pour paramétrer le modèle avec les billes et avoir un modèle en gros grains d'où on pourrait déduire les grandeurs mécaniques comme la longueur de persistance. Il faut créer un champ de force qui relie les billes.

Montrer la faisabilité :

- Tout résidu qui est plus proche d'une bille que aux autres dans un monomère fait partie de cette bille.
- Par l'observation des interactions entre résidus attribués à une bille à l'autre.

Interaction de Coulomb

$$V = c \frac{Q_i Q_j}{r} = \frac{A}{r}$$

$$A \propto Q^2$$

Mesure

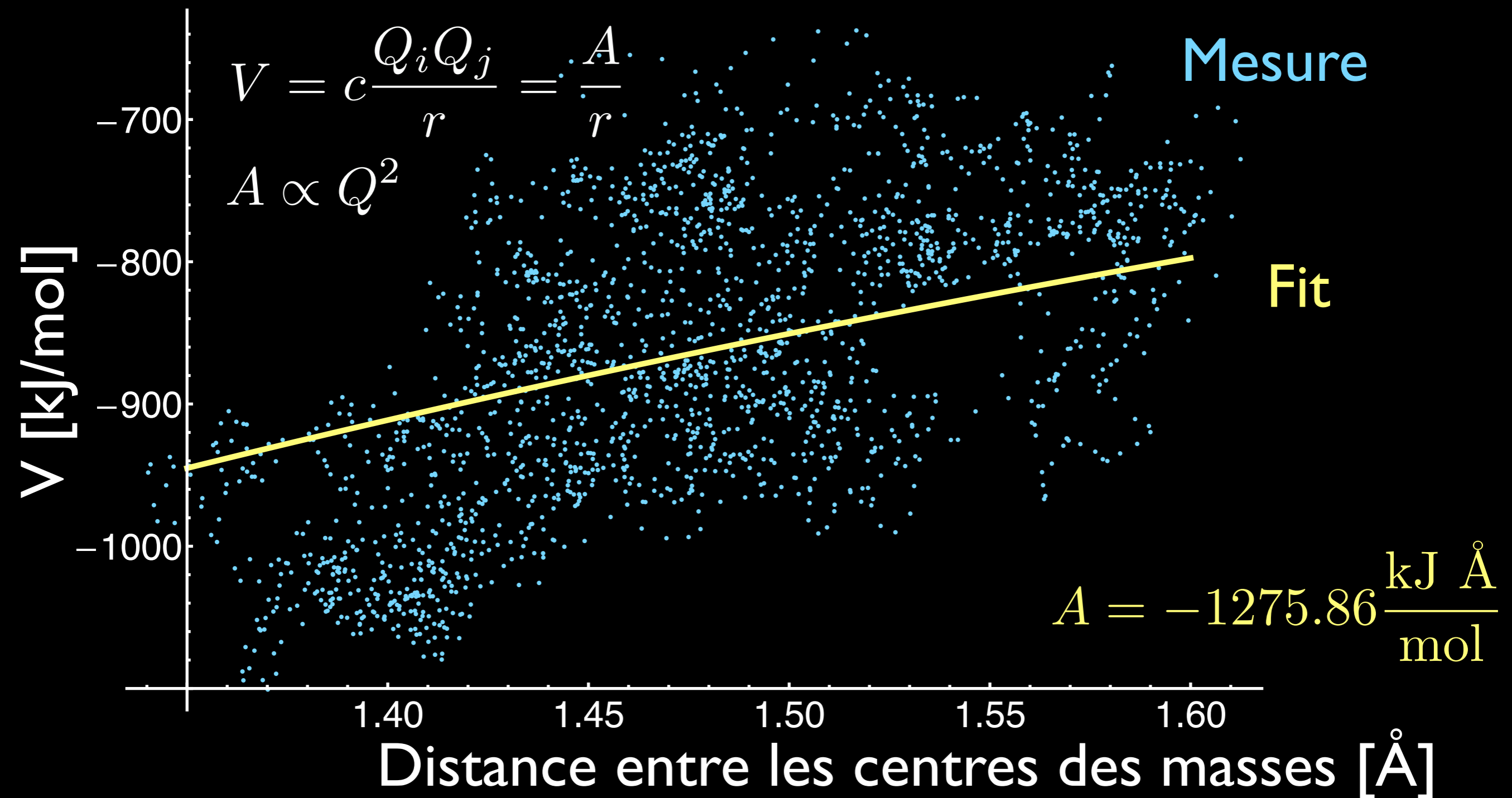
Fit

$$A = -1275.86 \frac{\text{kJ } \text{\AA}}{\text{mol}}$$

Distance entre les centres des masses [\AA]

V [kJ/mol]

Interaction de Coulomb



Le futur

- Injection de nos paramètres dans modèles mécaniques coil coiled existants.
- Simulations de type Langevin avec nos paramètres. (c.f. Cytosim)
- Simuler le cytosquelette du globule rouge ?
Quand ?

Merci

À l'équipe DSIMB de
l'Inserm

Emmanuelle

à Wernfried à Vienne
(machine de calcul)

et aux autres.....