



6^{ème} workshop AMMIB

Vendredi 4 mai 2018

Université d'Évry Val d'Essonne - Bâtiment Maupertuis, Amphi 100

8h30-9h30	Accueil : café, thé, viennoiseries
9h30-9h40	Introduction
9h40-10h10	<i>Simulations gros grains d'intermédiaires d'assemblage de la capsid des Norovirus</i> , Jean-Charles Carvaillo (I2BC, CEA Saclay)
10h10-10h40	<i>Modélisation gros-grain de l'alpha-hémolysine : Effets des charges du pore sur le courant ionique</i> , Delphine Dessaux (LAMBE, Université d'Évry)
10h40-11h10	<i>Structural Basis For Alternate Substrate Recognition And Processing by a Bifunctional Viral Protease/deubiquitinase</i> , Stéphane Bressanelli (I2BC, CEA Saclay)
11h10-11h30	Pause café
11h30 - 12h	<i>The hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase shuttles incoming nucleotides by magnesium-regulated rearrangements of three active-site proximal segments</i> , Kaouther Ben Ouirane (I2BC, CEA Saclay)
12h-12h30	<i>Structural characterization of the intrinsically disordered domain V of protein N-WASP by an approach combining experimental observations and molecular dynamics</i> , Maud Chan-Yao-Chong (I2BC & BioCIS)
12h30-14h	Déjeuner
14h-14h30	<i>La Sarcolipine, un régulateur de l'ATPase-Ca²⁺ SERCA1a: études in silico</i> , Thomas Barbot (I2BC, CEA Saclay)
14h30-15h	Classical Drude force field model to study Receptor/Ligand binding specificity with polarizable free energy simulations, Francesco Villa (Laboratoire de Biochimie, École Polytechnique)
15h-15h30	<i>Amoeba polarizable force field parameters of the heme cofactor in its ferrous and ferric states</i> , Xiaojing Wu (LCP, Université Paris-Sud)
15h30-15h50	Pause café
15h50-16h20	<i>Enhanced exploration of collective motions described by normal modes and principal components</i> , Mauricio Costa (LBPA, ENS Paris-Saclay)
16h20-16h50	<i>Sélection de ligands stabilisateurs de G-quadruplexes par criblage virtuel</i> , Denis Leclerc & <i>Rôle des queues carboxy-terminales dans la formation du doublet de microtubules</i> , Rim Achek (Institut Curie, Orsay)
16h50-17h20	<i>High-throughput free energies and water maps for drug discovery by the molecular density functional theory</i> , Maximilien Levesque (Maison de la Simulation)
17h20-17h40	Conclusion

Organisatrices :

Veronica Beswick (I2BC, CEA)

Nathalie Basdevant (LAMBE - Université d'Évry)



université
PARIS-SACLAY



CPPS

Fédération de Chimie Physique de Paris-Saclay

Simulations gros grains d'intermédiaires d'assemblage de la capsid des Norovirus

Jean-Charles Carvaillo

Institut de Biologie Intégrative de la Cellule (France)

Les norovirus sont la cause principale de gastroentérites virales aiguës chez les humains et les animaux. Leur capsid est composée de 90 dimères d'une seule protéine structurale : VP1. Elle-même composée de deux domaines principaux : le domaine *shell* (S) et le domaine *protruding* (P). Le domaine P est exposé au milieu biologique, tandis que le domaine S compose la partie interne de la capsid virale dont il est le module d'assemblage.

Lors de la caractérisation de la structure de la capsid du génotype humain GI.1 (Prasad et al, Science. 1999), un chemin d'assemblage a été proposé à partir d'un pentamère de dimères (POD) menant par croissance isotrope vers la capsid. Par la suite, notre équipe a montré par SAXS sur le GIII.2 que ce norovirus bovin passe en fait par un intermédiaire d'assemblage allongé de stoechiométrie 10-11 dimères pour constituer sa capsid (Tresset et al., J. Am. Chem. Soc. 2013). Cet intermédiaire est interprétable comme deux POD reliés par un dimère interstitiel.

Afin de préciser les mécanismes de formation de l'intermédiaire nous avons entrepris l'étude par dynamique moléculaire du POD et de son évolution. Nous avons réalisé des simulations de dynamique moléculaire gros grains utilisant le champ de force de MARTINI et un réseau élastique ElNeDyn. Nos résultats montrent que la flexibilité des cinq domaines S périphériques conduit à une rupture de symétrie du POD. L'amarrage moléculaire d'un dimère (D) sur ce POD indique la favorisation d'une position. Nous avons ensuite réalisé de nouvelles simulations de l'assemblage POD + D dans sa direction privilégiée. Nos résultats contribuent à expliquer pourquoi la croissance à partir du pentamère de dimères se fait rapidement et anisotropiquement, conduisant à l'intermédiaire allongé observé par SAXS.

E-mail : jean-charles.carvaillo@i2bc.paris-saclay.fr

Modélisation gros-grain de l' α -hémolysine : Effets des charges du pore sur le courant ionique

Delphine Dessaux, Nathalie Basdevant, Rosa Ramirez, Jérôme Mathé

Laboratoire Analyse et Modélisation pour la Biologie et l'Environnement UMR8587,
Université d'Evry Val d'Essonne CEA CNRS, Évry.

L' α -hémolysine est une toxine sécrétée par *Staphylococcus aureus* qui s'insère dans les membranes des cellules pour former un pore. Elle est ainsi le principal facteur de pathogénicité de cette bactérie. De plus, ce pore protéique est stable dans diverses membranes lipidiques, ce qui en a fait le premier nanopore étudié dans le cadre du séquençage des acides nucléiques.

Par ailleurs, de nombreuses études concernant le transport de molécules à travers les nanopores utilisent l' α -hémolysine. Elles font généralement recours à des expériences de mesures du courant ionique passant à travers le pore. Différents modèles ont été étudiés afin de comprendre les phénomènes impliqués lors de ce transport d'ions à travers la protéine. En outre, des simulations de dynamiques moléculaires impliquant l' α -hémolysine ont tentées de déchiffrer ces phénomènes. Cependant, les modèles tout-atomes ne permettent pas d'atteindre des temps de simulations suffisamment longs. Pour parer à cet inconvénient, une alternative est d'utiliser des modèles gros-grains, qui représentent plusieurs atomes par un seul site, ce qui permet d'atteindre des durées de simulation plus proche des temps caractéristiques expérimentaux.

Par dynamique moléculaire gros-grain MARTINI, nous avons simulé le transport d'ions KCl à travers une α -hémolysine insérée dans une bicouche lipidique, lorsque le système est soumis à différents champs électriques. Nous avons ainsi observé des courants cohérents avec ceux obtenus expérimentalement. De plus, afin de déterminer l'importance des acides aminés chargés aux extrémités du stem du pore sur l'asymétrie et la sélectivité du courant, nous avons réalisé plusieurs simulations pour différents états de protonation de ces acides aminés.

E-mail : delphine.dessaux@univ-evry.fr

Structural Basis For Alternate Substrate Recognition And Processing By a Bifunctional Viral Protease/deubiquitinase

Sonia Fieulaine¹, Maya Ayach¹, Chris Theile³, Martin Witte³, Lucile Jomat², Hidde L. Ploegh³,
Isabelle Jupin² and Stéphane Bressanelli¹

- 1- Institute for Integrative Biology of the Cell (I2BC), CEA, CNRS, Univ Paris Sud, Université Paris- Saclay, 91198, Gif sur Yvette cedex, France
- 2- Institut Jacques Monod, CNRS—Univ Paris-Diderot, Paris, France
- 3- Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, Massachusetts, USA

Ubiquitylation is a posttranslational event that features in many viral infections. For instance, the host cell can tag viral proteins with ubiquitin to target them towards proteasome for degradation. Thus, many viruses encode deubiquitinases (DUBs) that edit or remove the resulting poly-ubiquitin chains. Furthermore, viruses with particularly compact genomes, such as single-stranded, positive-sense RNA (RNA+) viruses, use proteases to process their own proteins into mature products. The RNA+ virus *Turnip yellow mosaic virus* (TYMV) encodes an ovarian tumor (OTU)-like protease/deubiquitinase (PRO/DUB) protein domain that is involved in both processes. Such a duality of functions allows further compaction of the genome, but how a single, 150-residue enzyme domain switches between substrates has been a longstanding puzzle.

We have solved the crystal structures of TYMV PRO/DUB in three states: In a free form¹, in complex with a protease substrate³, and now with ubiquitin (Fieulaine et al, in preparation). The interpretation of these experimental data was powerfully helped by molecular dynamics simulations. These allowed us to (i) supplement the marginal data for the PRO/DUB-ubiquitin complex (3.7 Å resolution) (ii) view the more flexible PRO/DUB parts unconstrained by crystal packing and (iii) assess how an idiosyncratic mobile loop participates in reversibly constricting PRO/DUB's unusual catalytic site. The more closed loop conformations correlate with a reordering of the TYMV PRO/DUB catalytic dyad, that then assumes a classical, yet still unusually mobile, OTU DUB alignment. The simulations also clarify how PRO/DUB uses overlapping recognition patches to alternately bind completely different protein surfaces.

References :

- (1) Ayach, M.; Bressanelli, S. Crystallization of Mutants of Turnip Yellow Mosaic Virus Protease/Ubiquitin Hydrolase Designed to Prevent Protease Self-Recognition. *Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Commun.* **2015**, 71 (Pt 4), 405–408.
- (2) Jupin, I.; Ayach, M.; Jomat, L.; Fieulaine, S.; Bressanelli, S. A Mobile Loop near the Active Site Acts as a Switch between the Dual Activities of a Viral Protease/Deubiquitinase. *PLoS Pathog.* **2017**, 13 (11), e1006714.
- (3) Lombardi, C.; Ayach, M.; Beaurepaire, L.; Chenon, M.; Andreani, J.; Guerois, R.; Jupin, I.; Bressanelli, S. A Compact Viral Processing Proteinase/Ubiquitin Hydrolase from the OTU Family. *PLoS Pathog.* **2013**, 9 (8), e1003560.

E-mail : stephane.bressanelli@i2bc.paris-saclay.fr

The hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase shuttles incoming nucleotides by magnesium-regulated rearrangements of three active-site proximal segments

Kaouther Ben Ouirane

Institut de Biologie integrative de la Cellule (I2BC) - CNRS UMR 9198 CEA Saclay (France)

RNA viruses synthesise new genomes in the infected host thanks to dedicated, virally-encoded RNA-templated RNA polymerases (RdRp). As such those enzymes are prime targets for antiviral therapy, as spectacularly exemplified recently in the case of hepatitis C virus (HCV). The HCV RdRp NS5B has become one of the best-characterised viral polymerases, both biochemically and structurally. Here we use molecular modelling and molecular dynamics simulations, starting from the available crystal structures of HCV NS5B in complex with template-primer duplexes, to address the question of ribonucleotide entry into the active site of viral RdRp.

Tracing the possible passage of incoming UTP through the entry tunnel, we find that direct access to the active site is checked by successive mobile loops. Magnesium-bound nucleotides bind next to the first loop and interactions with the triphosphate moiety orient it base-first in the tunnel.

Dynamics of this loop and of two other segments then allow the nucleotide to interrogate the RNA template base prior to nucleotide insertion into the active site. These dynamics are finely regulated by a second magnesium coordination, thus coordinating the entry of the correct magnesium-bound nucleotide with shuttling of the second magnesium necessary for the two-metal-ion catalysis. This entry mechanism is specific to viral RdRps and explains in part how 2'-modified nucleotides can be so successful as drugs against RNA viruses.

E-mail : kaouther.benouirane@gmail.com

Structural characterization of the intrinsically disordered domain V of protein N-WASP by an approach combining experimental observations and molecular dynamics

Maud Chan-Yao-Chong^{1,2}, *Célia Deville*^{3,4}, *Louise Pinet*⁵, *Carine Van Heijenoort*³,
*Dominique Durand*¹, *Tâp Ha-Duong*²

1 - Institute of Integrative Biology of the Cell (France)

2 - Biomolécules : Conception, Isolement et Synthèse (France)

3 - Institut de Chimie des Substances Naturelles (France)

4 - Present address : Institute of Structural and Molecular Biology (Royaume-Uni)

5 - Institut de Chimie des Substances Naturelles (France)

During the past 30 years, a novel class of proteins emerged, called intrinsically disordered proteins (IDPs). They have one or several regions lacking stable secondary and tertiary structures in the unbound state, but have one or several biological functions. It was estimated that more than 30 % of proteins from eukaryotic cells possess one region or the whole sequence completely disordered [1]. It has been demonstrated that these IDPs are linked to many human pathologies such as neurodegenerative diseases, cancers, cardiovascular diseases [2]. The characterization of the conformational ensemble of IDPs would allow a better understanding of their biological role and would considerably help in the development of new therapeutic molecules.

However, it is difficult to characterize their three-dimensional structures with conventional experimental techniques (X-ray diffraction or NMR), since they don't have a well defined one, but are rather characterized by a large conformational ensemble of rapidly interconverting conformers. In order to study the conformational dynamics of IDPs, the combination of experimental techniques (NMR, SAXS) and in silico approach (molecular simulations) can be exploited in different ways: experimental data can validate, select or restrain conformational ensemble generated by MD simulations.

By combining MD simulations with SAXS and NMR data, we studied the conformational ensemble of a region of N-WASP (Neural Wiskott Aldrich Syndrom Protein), involved in regulation of the actin cytoskeleton and composed of 67 residues totally disordered [3]. We noticed the importance of the choice of force fields and water model for the IDP simulations [4, 5]. We studied here four force fields (Amber03w, Amber ff99sb-ILDN, Charmm 27 or Charmm36m) combined with adapted water models (Tip4P/2005s or Tip4P-D or Tip3pm) to best reproduce the SAXS and NMR experimental observations. Only the force fields (Amber03w and Tip4P/2005s and Charmm36m with Tip3pm) seemed to generate trajectories fitting with experimental data for N-WASPV2.

References:

[1]: H. J. Dyson and P. E. Wright, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6, 197-208.

[2]: V. N. Uversky, et al., *Annu. Rev. Biophys.*, 2008, 37, 215-246.

[3]: H. Miki et al., *EMBO J*, 1996, 15, 5326-5335.

[4]: S. Rauscher et al., *J. Chem. Theory Comput.*, 2015, 11, 5513-5524.

[5]: J. Huang et al., *Nat. Meth.*, 2017, 14, 71-73.

E-mail : maud.chan-yao-chong@u-psud.fr

La Sarcolipine, un régulateur de l'ATPase-Ca²⁺ SERCA1a études *in silico*

Thomas Barbot
I2BC, CEA Saclay

L'ATPase-Ca²⁺ SERCA1a, une ATPase de type P, est localisée dans la membrane du reticulum sarcoplasmique des cellules du muscle squelettique. Elle est impliquée dans les processus de contraction/relaxation musculaire en transportant rapidement le Ca²⁺ cytosolique dans le lumen du reticulum sarcoplasmique grâce à l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP. D'importants changements conformationnels de SERCA1a ont lieu durant son cycle catalytique comme le montrent les nombreuses structures cristallines de SERCA1a. En particulier, à l'état E1, la cavité contenant les sites de fixation du Ca²⁺ est ouverte vers le cytoplasme, tandis qu'à l'état E2, cette cavité est ouverte vers le lumen. La transition de l'état E1 à E2 nécessite la phosphorylation du résidu Asp351. Des structures 3D du complexe SERCA1a-SLN ont été déterminées par diffraction aux rayons X avec SERCA1a dans un état E1-Mg²⁺.

Pour comprendre le mécanisme détaillé de la régulation de SERCA1a par la SLN, des simulations de dynamique moléculaire et des analyses des modes normaux (NMA) ont été réalisées en utilisant la structure 3D du complexe SERCA1a-SLN inséré dans une bicouche de POPC. Les résultats principaux de ces analyses sont les suivants : 1) la SLN régule les transitions E1.Mg²⁺ → E1.2Ca²⁺ et E1.Mg²⁺ → E2 ; 2) l'interaction de la SLN influe sur la structure et la dynamique de SERCA1a et modifie la position de l'hélice transmembranaire TM1 de sorte à ce que la cavité contenant les sites de fixation du Ca²⁺ soit plus ouverte et que les sites soient plus accessibles ; 3) l'interaction de la SLN avec TM6 affecte deux régions de SERCA1a indispensables à sa fonction : en modifiant la structure et la dynamique de TM6, la SLN perturbe la position et la fluctuation des résidus des sites de fixation du Ca²⁺, leur conférant une conformation inapte à fixer le Ca²⁺. De même, l'interaction avec TM6 induit la courbure de TM5, ce qui affecte de façon indirecte le site de phosphorylation (éloigné de plus de 35 Å de la SLN) et conduit à l'inhibition de la phosphorylation du résidu Asp351.

E-mail : tom_barbot@hotmail.fr

Classical Drude force field model to study Receptor/Ligand binding specificity with polarizable free energy simulations

Francesco Villa and Thomas Simonson
Laboratoire de Biochimie, École polytechnique

Free energy perturbation (FEP) is a powerful tool to understand receptor/ligand binding. It depends on the accuracy of molecular dynamics force fields and conformational sampling. For proteins and peptides there are well-established force fields: they share an electrostatic energy function which has the form of a sum over pairs of atoms. These “additive” force fields are parametrized to reflect the polarization of each group in its mean environment, such as the protein interior or surface. However, protein/peptide binding leads to large and complex binding interfaces. Upon binding, residues are transferred from a solvent-exposed environment to a solvent-poor one. This is expected to change the electron distribution within residues and nearby solvent molecules. When comparing ligands that differ by one or more ionic side-chain mutations, a more sophisticated force field where electronic polarizability is treated explicitly may be required. In the CHARMM Drude polarizable force field, each atom carries a fictitious charged “Drude” particle, attached by a spring and whose fluctuations represent electronic polarization. This is one of the most widely available, best tested and efficient polarizable force fields for biomolecules. We have applied it to PDZ recognition.

PDZ domains contain 80-100 amino acids and bind specific C-terminal sequences of target proteins. Their specificity is essential for cellular signaling pathways. We studied the binding of the Tiam1 PDZ domain to octapeptides derived from the C-termini of its Syndecan-1 (Sdc1) and Caspr4 targets. 18 complexes were characterized using FEP. For nonionic mutations, the Amber additive 99SB force field gave excellent agreement with experiment. However, for ionic mutations, the mean errors with two additive force fields (CHARMM C36 and 99SB) were larger. Applying the Drude FF to the four mutations with the largest deviations from experiments, three of the errors were significantly reduced. This study [1] represents the first test of the Drude force field for protein/ligand binding free energy changes. Importantly, our results show that for ionic mutations in buried regions, electronic polarization plays a significant role.

More recently, we developed Drude force field parameters for several small phosphate compounds, including phospho-tyrosine. The force field accurately reproduces experimental Mg:phosphate binding free energies [2], in sharp contrast to additive force fields. This development will allow us to simulate the effect of peptide phosphorylation, an important regulation mechanism, on PDZ:peptide recognition.

References :

[1] *Accurate PDZ/Peptide Binding Specificity with Additive and Polarizable Free Energy Simulations* N. Panel, F. Villa, E.J.Fuentes and Thomas Simonson, *Biophysical Journal* 114, 1091-1102 (2018).

[2] *Classical Drude polarizable force field model for methyl phosphate and its interactions with Mg^{2+}* F. Villa, Alex D. MacKerell Jr., Benoit Roux and Thomas Simonson, *J Phys Chem A*, submitted (2018).

E-mail : francesco.villa@polytechnique.edu

Enhanced exploration of collective motions described by normal modes and principal components

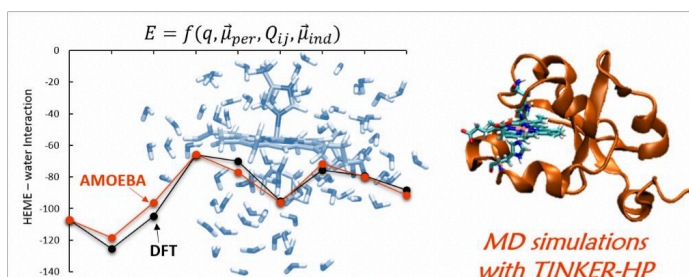
Xiaojing Wu, Carine Clavaguéra, Louis Lagardère, Jean-Philippe Piquemal, Aurélien de la Lande

Laboratoire de Chimie Physique, Université Paris-Sud

Heme proteins play important roles in diverse biological functions including transportation of oxygen and electrons or in enzymatic reactions¹. Different heme cofactor structures and redox properties confer distinct biological functions to hemeproteins. A common strategy to evaluate the redox potentials of heme proteins relies on a combination of quantum mechanical (QM) methodologies to molecular dynamics (MD) simulations with molecular mechanics Force Fields (FF)². A key challenge is to accurately describe electrostatic interactions between the heme cofactor and its environment. Using an advanced FF is a promising way to significantly improve the accuracy of computed redox potentials.

We chose the AMOEBA FF3 which belongs to the third generation of FF. It treats electrostatic interactions by a set of permanent monopole, dipole and quadrupole moments centered on atoms. This greatly improves the quality of the created electrostatic potential compared to simpler point charges FF. Moreover AMOEBA takes into account polarizable effects by implementing an interactive induction model. Polarization effects refer to the fact that the electron clouds of the environment molecules are deformed by the change of redox states of the cofactor. Induction is crucial to model redox potentials.

In this presentation, I will show the details of parametrization procedure for heme cofactor in both ferrous and ferric states. The sets of parameters are validated against quantum chemistry calculations. The results show a clear improvement of interaction energies between heme and surrounding molecules compared to point-charges FF. Finally, I will show MD simulations of a cytochrome with AMOEBA.



References :

1. Smith, L. J.; Kahraman, A.; Thornton, J. M., Heme proteins-Diversity in structural characteristics, function, and folding. *Proteins* 2010, 78 (10), 2349-2368.
2. Blumberger, J., Free energies for biological electron transfer from QM/MM calculation: method, application and critical assessment. *Phys Chem Chem Phys* 2008, 10 (37), 5651-5667.
3. Ponder, J. W.; Wu, C. J.; Ren, P. Y.; Pande, V. S.; Chodera, J. D.; Schnieders, M. J.; Haque, I.; Mobley, D. L.; Lambrecht, D. S.; DiStasio, R. A.; Head-Gordon, M.; Clark, G. N. I.; Johnson, M. E.; Head-Gordon, T., Current Status of the AMOEBA Polarizable Force Field. *J Phys Chem B* 2010, 114 (8), 2549-2564.
4. Wu, X.; Clavaguera, C.; Lagardère, L.; Piquemal J.-P.; de la Lande, A.; AMOEBA polarizable force field parameters of the heme cofactor in its ferrous and ferric states. *J. Chem. Theory Comput.*, 2018, under revision.

E-mail : xiaojing.wu@u-psud.fr

Enhanced exploration of collective motions described by normal modes and principal components

Mauricio G.S. Costa^{1,2}, Leonardo S. Bastos¹, Paulo R. Batista¹, Maxime Louet³, Nicolas Floquet³, Paulo M. Bisch⁴, David Perahia²

1. Programa de Computação Científica, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil.
2. Laboratoire de Biologie et de Pharmacologie Appliquée, Ecole Normale Supérieure Paris Saclay, Cachan, France.
3. Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), UMR 5247, Université de Montpellier, France.
4. Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil.

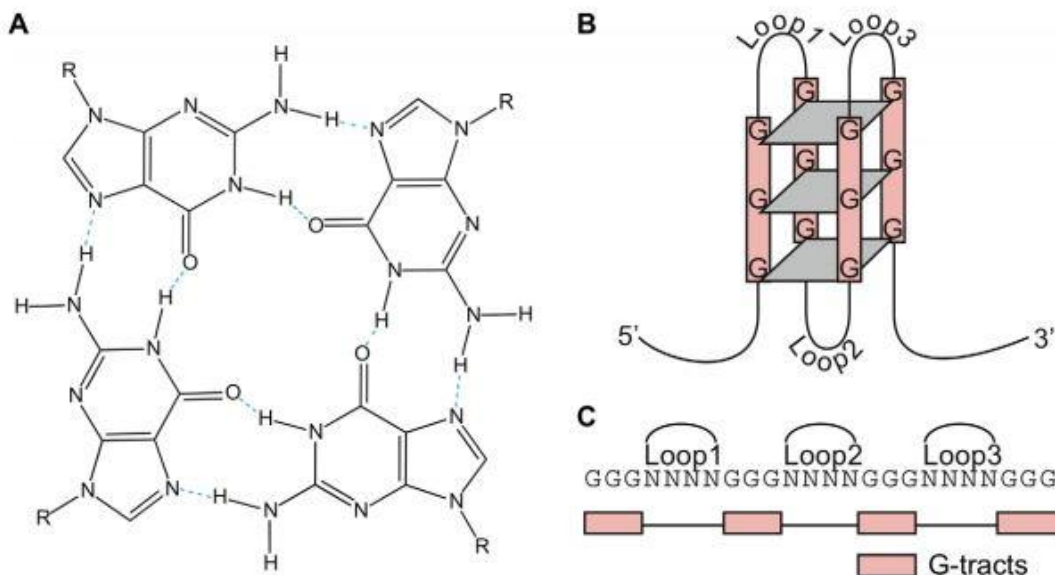
The interpretation of conformational changes from the perspective of free energy landscapes (FELs) allows the rationalization of protein functions based on their accessible states in dynamic equilibrium. Over the years, many NMR and theoretical studies have demonstrated that collective motions lead to the selection of specific populations of conformers, therefore underlying relevant biological properties, such as allostery. It is accepted that protein movements are intrinsic to their architectures, as revealed by the similar dynamics and accessible conformations exhibited by proteins sharing low sequence identity, but conserved folds. Despite the remarkable advances obtained since its first application, molecular dynamics simulations (MD) are still not efficient for the description of the conformational equilibrium associated with collective motions occurring in slower timescales. In this context, our group developed the MDeNM method, in which collective motions described by low-frequency normal modes are excited during short explicit solvent MD simulations. We were able to obtain FELs for distinct systems in a multidimensional normal mode space, and show their validity with regard to experimental data from distinct sources (*e.g.* NMR, EPR, SAXS, Hydrogen exchange MS). Here we present a new version of the method implemented in the R software used in conjunction with different MD codes (*e.g.* NAMD, AMBER, CHARMM). Besides the excitation of motions described by low-frequency normal modes (obtained with atomistic or simplified models), users may now also explore the most statistically relevant principal components describing structural variations observed in experimental ensembles. The performance improvements obtained in the simulations of four distinct systems (lysozyme, BPTI, calmodulin and beta-2 adrenergic receptor) are discussed in the light of comparisons with long timescale MD simulations or experimental outcomes.

E-mail : maucosta@gmail.com

Sélection de ligands stabilisateurs de G-quadruplexes par criblage virtuel

Denis Leclercq, Liliane Mouawad
Institut Curie, Orsay

Le G-quadruplex ou G4 est une structure secondaire adoptée par une séquence d'acides nucléiques riche en guanines. C'est une structure hélicoïdale où les guanines se regroupent par 4 pour former des plateaux. Ils sont généralement au nombre de 3 ou 4 par structure.



Les G4 sont présents soit au niveau des télomères (extrémités des chromosomes) pour aider à maintenir l'intégrité du génome en protégeant ses extrémités terminales vulnérables, soit dans les proto-oncogènes qui contrôlent la prolifération des cellules. Dans ce dernier cas, les G4 peuvent éviter la transcription de protéines empêchant par là-même la prolifération incontrôlée des cellules.

Certaines hélicases « résolvent » les G4, c.à.d. les suppriment car ils sont reconnus comme dangereux pour la cellule. Il serait intéressant de stabiliser certains G4 dans les cellules cancéreuses pour empêcher la transcription de protéines spécifiques ou d'empêcher leur prolifération. Cette stabilisation peut se réaliser au moyen de ligands qui se fixent directement sur le G-quadruplex.

Une des équipes de chimistes de notre laboratoire a imaginé plusieurs ligands potentiels pour le G4. Afin de rationaliser la synthèse de ces molécules, nous avons eu recours au criblage virtuel en ciblant différents quadruplexes. Nous présenterons les résultats de ce travail.

E-mail : denis.leclercq@curie.fr

Rôle des queues carboxy-terminales dans la formation du doublet de microtubules

Rim Achek, Liliane Mouawad

Institut Curie, Orsay

Les microtubules (MT) sont essentiels pour la fonction cellulaire: ils forment le cytosquelette, les cils et les flagelles et ils sont nécessaires à la division, la motilité cellulaires ainsi que le transport intracellulaire, etc. Dans certaines de ces fonctions, le MT doit former des doublets ou des triplets comme c'est le cas dans le cil ou le centriole. Par exemple, l'axonème, qui est la partie mobile du cil est formé de 9 doublets de MTs, répartis autour d'une paire de MTs centrale (voir la figure 1). Une altération des MTs de l'axonème peut provoquer le dysfonctionnement du cil et par conséquent des ciliopathies comme la dyskinésie, la dégénérescence rétinienne, etc.

Le MT est un cylindre creux de 25 nm de diamètre, formé généralement de 13 protofilaments (PFs) qui sont constitués de dimères de tubulines alpha et beta. Chaque tubuline se termine par une longue queue C-terminale d'une quinzaine de résidus, majoritairement acides (voir la figure 2). Un doublet de MTs est constitué d'un microtubule A (MTA) de 13 PFs et d'un microtubule B (MTB), incomplet, de seulement 10 PFs (voir la figure 1). Les résultats expérimentaux semblent contradictoires quant au rôle des queues dans la formation du doublet. En effet, il a été montré en cellule que la présence des queues sur le MT ne gêne pas la formation du doublet, alors que in vitro c'est l'inverse qui a été observé ; la présence des queues sur MTA empêche la formation de MTB, alors que quand celles-ci sont coupées, le doublet se forme aisément.

L'objectif de cette étude est de décrypter la gène éventuelle que représente les queues des tubulines pour la formation du doublet de MT. Pour cela, nous avons d'abord construit une partie significative de ce doublet (c.à.d. MTA entier et 1 PF de MTB) et effectué des calculs de dynamique moléculaire sur une partie de ce système. Puis nous avons construit le doublet entier en se basant sur des images de microscopie électronique et effectué des calculs de modes normaux. Tout ceci nous a permis de comprendre le rôle des queues dans la formation du doublet.

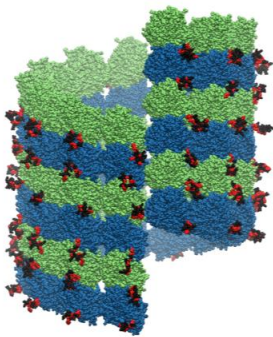


Figure1

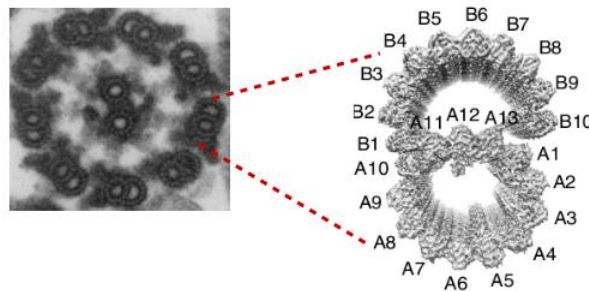


Figure 2

E-mail : rim1achek@gmail.com

High-throughput free energies and water maps for drug discovery through molecular density functional theory

Sohvi Luukkonen¹, Luc Belloni², Daniel Borgis^{1,3}, Maximilien Levesque³

1- Maison de la Simulation, USR 3441 CNRS-CEA-Université Paris-Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette, France

2- LIONS, NIMBE, CEA, CNRS, Université Paris-Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette, France

3- PASTEUR, Département de chimie, École normale supérieure, PSL University, Sorbonne Université, CNRS, 75005 Paris, France

The hydration or binding free energy of a drug-like molecule is a key data for early stage drug discovery. Hundreds of thousands of evaluations are necessary, which rules out the exhaustive use of full atomistic simulations and free energy methods. Instead, the current docking and screening processes are today relying on numerically efficient scoring functions that lose much of the atomic scale information and hence remain error-prone. In this article, we show how our probabilistic description of molecular liquids as implemented in the molecular density functional theory predicts hydration free energies of a state-of-art benchmark of small drug-like molecules within 0.4 kcal/mol of atomistic simulations, along with water maps, for a computation time reduced by 5 orders of magnitude.

E-mail : maximilien.levesque@ens.fr

Liste des participants

Achek	Rim	Institut Curie Orsay
Aly	Abdelrahman	I2BC, CEA Saclay
Barbot	Thomas	I2BC, CEA Saclay
Basdevant	Nathalie	LAMBE, Université d'Évry Val d'Essonne
Ben Ouirane	Kaouther	I2BC, CEA Saclay
Beswick	Veronica	I2BC, CEA Saclay
Boulard	Yves	I2BC, CEA Saclay
Bressanelli	Stéphane	I2BC, CEA Saclay
Carvaillo	Jean-Charles	I2BC UMR 9198, CNRS
Chan-Yao-Chong	Maud	BioCIS, Université Paris-Saclay
Chaput	Ludovic	Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS UPR 2301
De la Lande	Aurélien	LCP, Université Paris-Sud
Dessaux	Delphine	LAMBE, Université d'Évry Val d'Essonne
Dos Santos	Andre Luiz	Laboratoire de Biologie et Pharmacologie Appliquée, ENS Cachan
Elbahnsi	Ahmad	IMPMC - UMR7590 CNRS, Sorbonne Université
Elisee	Eddy	Modélisation Moléculaire et Cristallographie Structurales, Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN)
Fagnen	Charline	
Gaigeot	Marie-Pierre	LAMBE, Université d'Évry Val d'Essonne
Gaillard	Thomas	Laboratoire de Biochimie, École Polytechnique
Garcia De Souza Costa	Mauricio	Laboratoire de Biologie et Pharmacologie Appliquée (LBPA), École Normale Supérieure de Cachan
Ha-Duong	Tâp	BioCIS - UMR 8076, Université Paris-Sud
Iorga	Bogdan	Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS
Leclercq	Denis	Institut Curie d'Orsay
Levesque	Maximilien	PASTEUR, École normale supérieure
Mele	Nawel	ICSN
Mignon	David	BIOC, École Polytechnique
Miteva	Maria	MTi InsermU973 - Univ. Paris Diderot
Mouawad	Liliane	Institut Curie
Opuu	Vaitea	
Perahia	David	Laboratoire de Biologie et Pharmacologie Appliquée (LBPA), ENS Paris-Saclay
Quiniou	Eric	CMIB INSERM
Rakotoharisoa	Rojo	BIOC, École polytechnique
Ramirez	Rosa	LAMBE, Université d'Évry
Resende-Lara	Pedro Túlio De	Laboratoire de Biologie et de Pharmacologie Appliquée, École Normale Supérieure Paris-Saclay
Rigolet	Pascal	Institut Curie Orsay
Salpin	Jean-Yves	LAMBE, CNRS
Tubiana	Thibault	Équipe de Modélisation Moléculaire, Servier
Villa	Francesco	BIOC, École Polytechnique
Wu	Xiaojing	Laboratoire de Chimie Physique d'Orsay, Université de Paris-Sud