

ANALYSE DE LA STRUCTURE DES MEMBRANES LIPIDIQUES

**CHPS1001 - ÉLÉMENT DE BIOINFORMATIQUE : UTILISATION DU HPC
DANS LA BIOLOGIE**

SOMMAIRE

01

INTRODUCTION

02

MATÉRIELS ET MÉTHODES

03

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION

04

CONCLUSION

INTRODUCTION

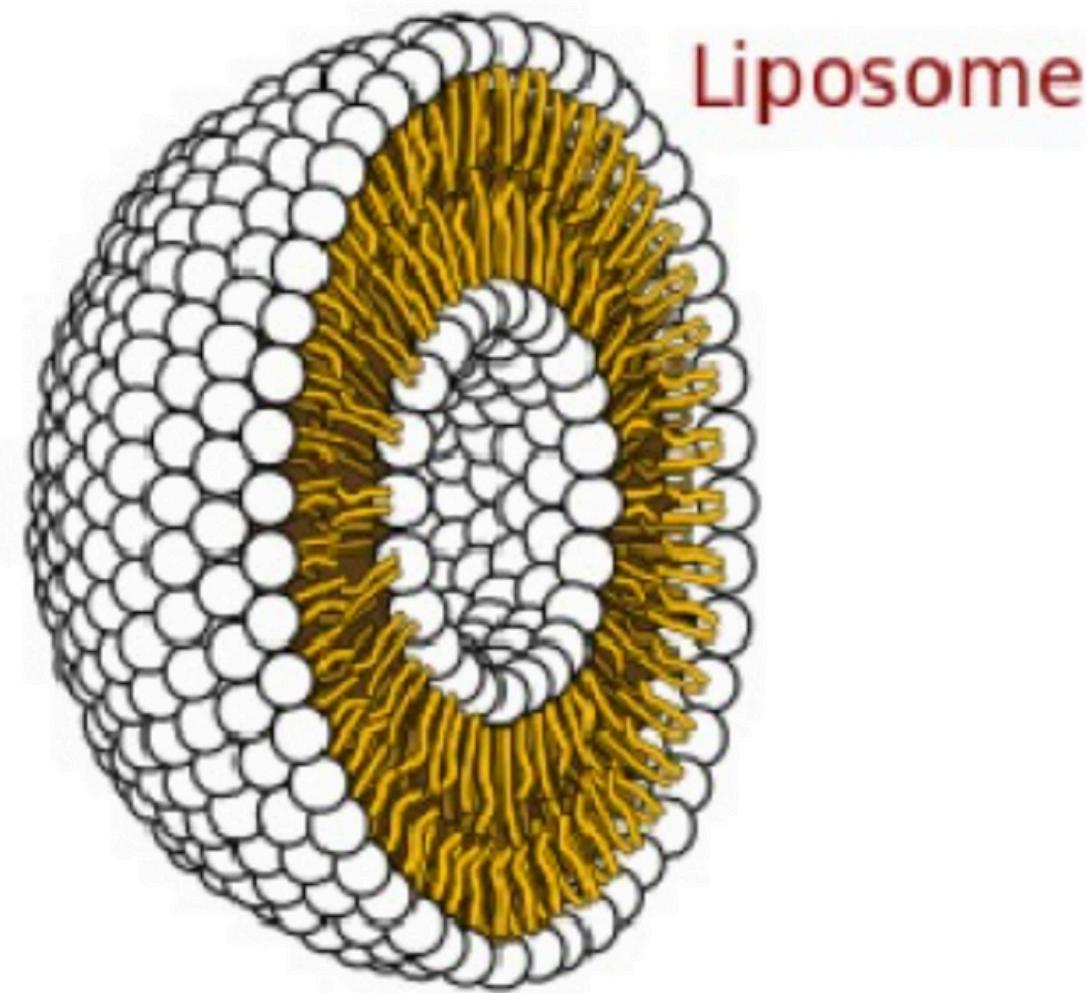
- Modélisation de feuillets lipidiques, important dans le domaine de bio-informatique pour comprendre les processus cellulaires.
- Membranes bicouches constituées de lipides.
- Simulation informatique permet de progresser dans l'analyse de leurs propriétés.
- Cependant, apparition de défis à cause de complexité toujours plus importante des systèmes étudiés.

INTRODUCTION

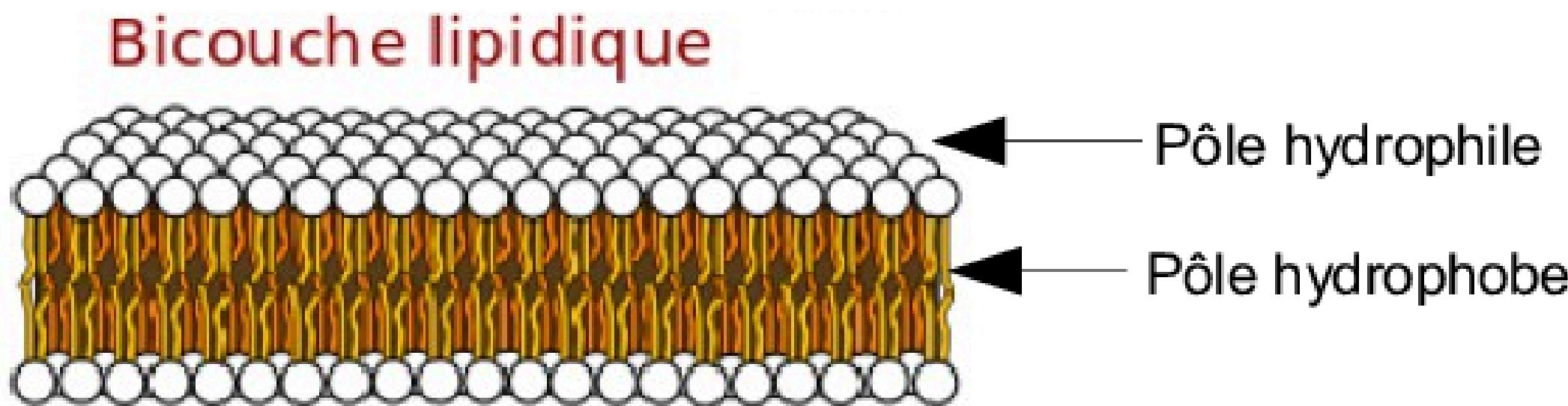
- **Objectif du projet** : concevoir un programme capable de classer les lipides de chaque feuillet de différents fichiers d'entrée.
- **Differentes approches** : théorie des graphes, calculs de normales locales ou encore de l'orientation des lipides.
- A terme, proposer une méthodologie optimisée à l'aide de nos compétences pour surmonter les limitations des techniques actuelles.

CONTEXTE

- Membranes lipidiques :
 - Structures essentielles des cellules, délimitent et protègent leur contenu.
 - Composées de bicouches lipidiques formées par des amphiphiles :
 - Têtes hydrophiles (chargées ou hydroxyles) exposées à l'eau.
 - Queues hydrophobes (chaînes de méthyle) orientées vers l'intérieur.
- Dynamique des membranes :
 - Les lipides ne sont pas figés : ils peuvent migrer d'un feuillet à l'autre.
 - Ces mouvements influencent les propriétés physiques (épaisseur, fluidité) et fonctionnelles (interactions avec des protéines) des membranes.
- Problématique :
 - Identifier la répartition des lipides entre les feuillets :
 - Comprendre la dynamique membranaire.
 - Indispensable pour analyser les interactions lipides/protéines ou la réponse à des stimuli.



Liposome



Bicouche lipidique

Pôle hydrophile

Pôle hydrophobe

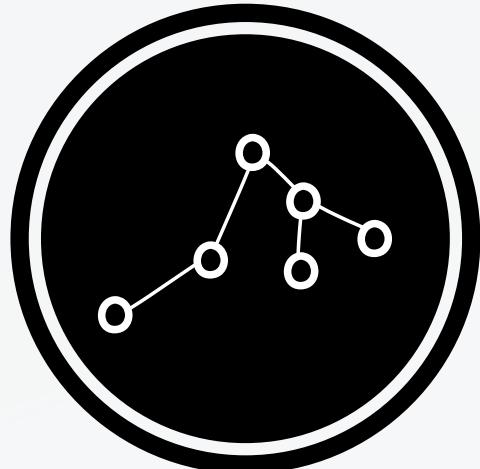
MATÉRIELS ET MÉTHODES

- Langage utilisé : **Python**. Choisi pour sa facilité, mais surtout pour son large choix de bibliothèque, notamment pour la bio-informatique.
- Données des membranes en format **.GRO**. Résultats fournis en **.txt**.
- Utilisation des bibliothèques :
 - **MDAnalysis** : permet de charger les fichiers GRO facilement.
 - **NetworkX** : permet de représenter les membranes sous forme de graphes.
 - Numpy, Matplotlib,...
- **VMD** nous a également permis de visualiser les structures membranaires.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Méthode 1

Utilise un seuil de distance automatisé pour construire un graphe en utilisant les atomes de référence



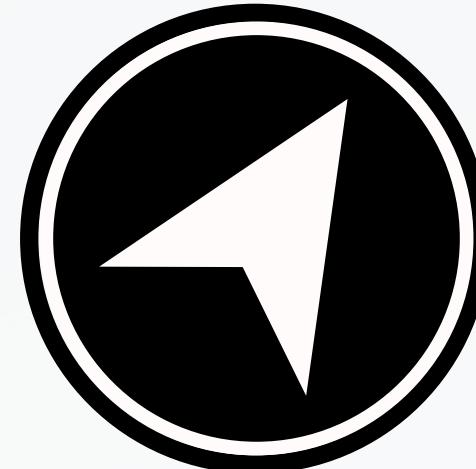
Méthode 2

Utilise le centre de masse des lipides au lieu des atomes de référence et utilise le seuil de distance automatisé



Méthode 3

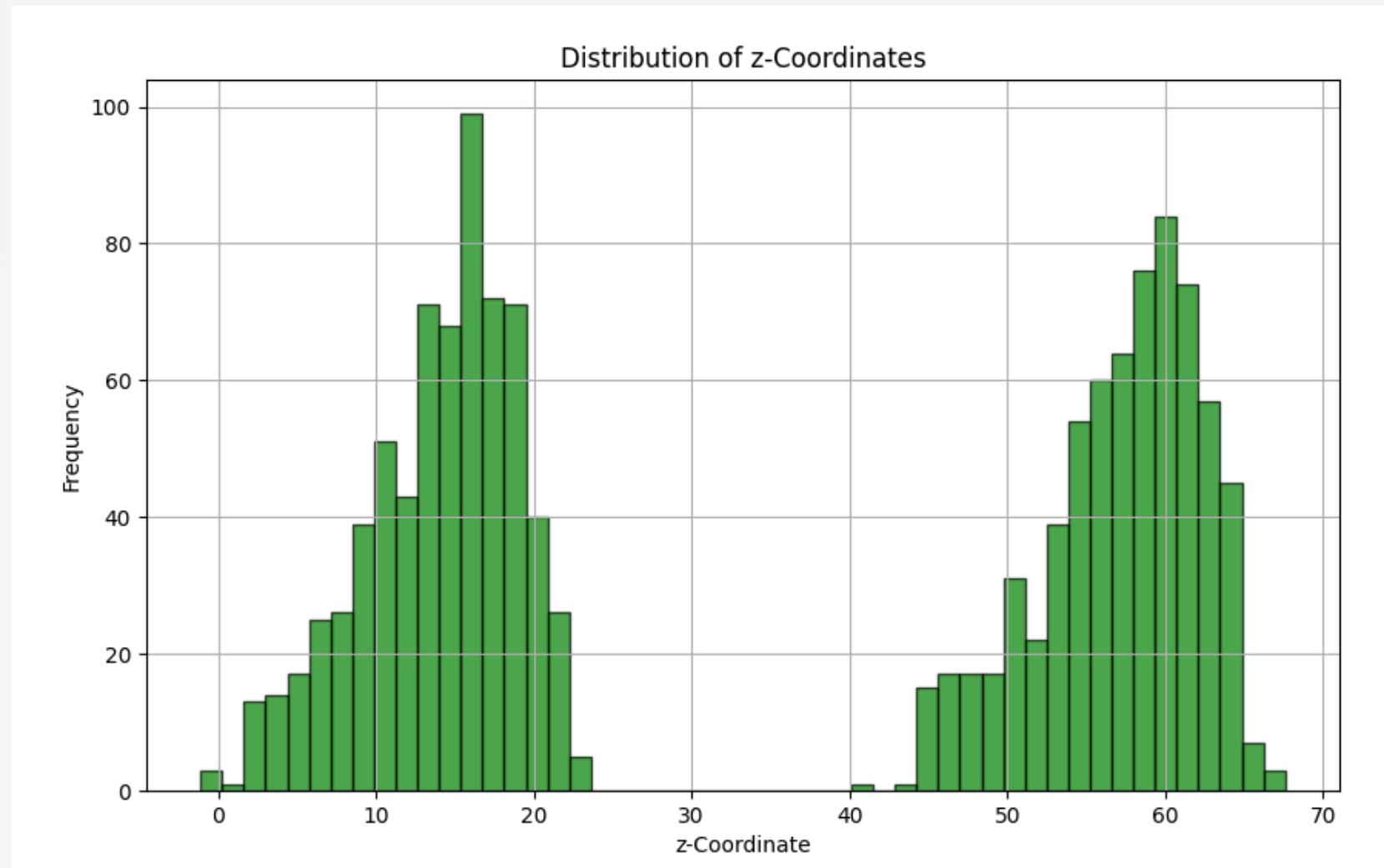
Prends en compte les orientations et utilise également le seuil de distance automatisé



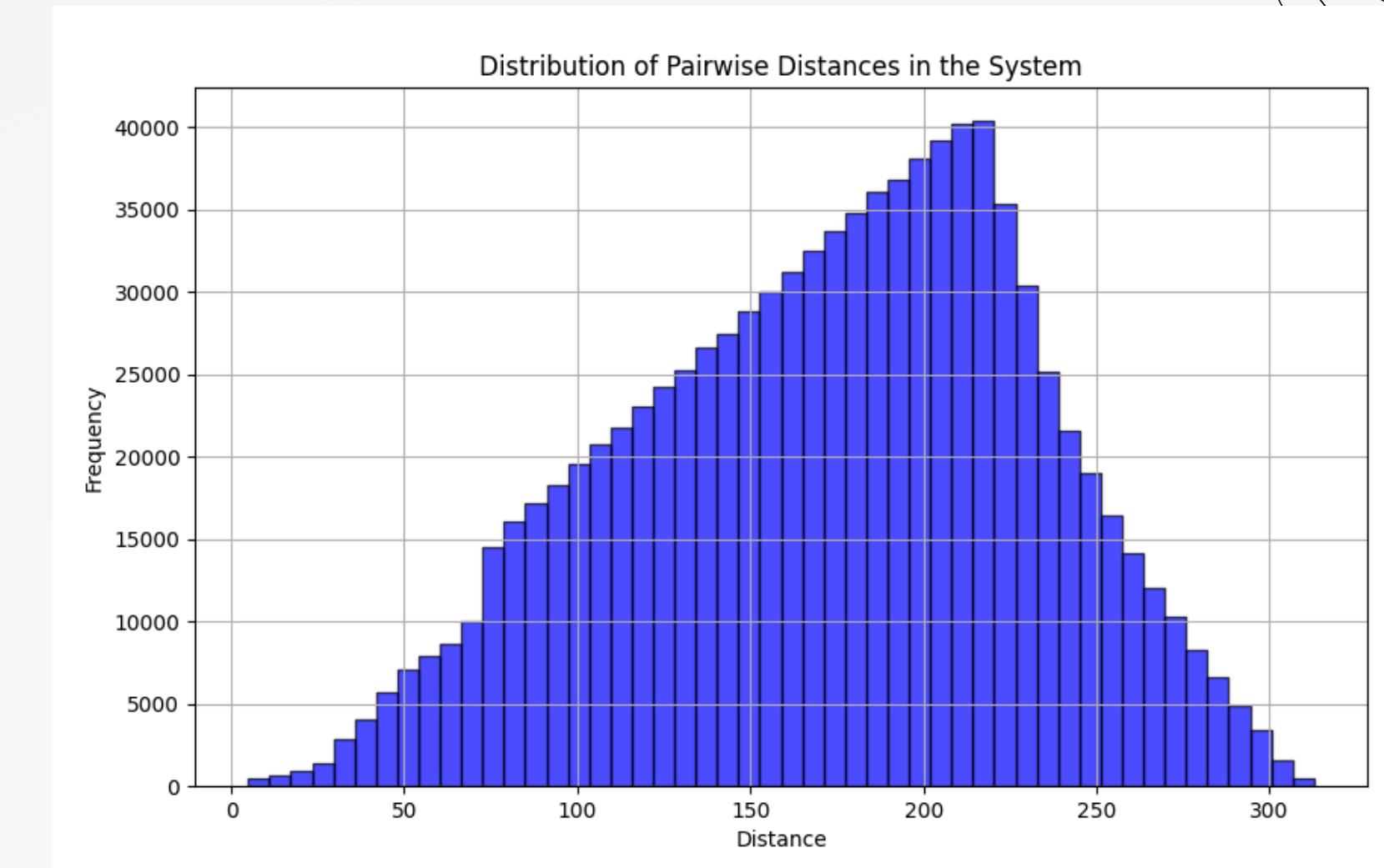
MÉTHODE 1

- La méthode 1 est basée sur l'augmentation progressive de la distance de seuil pour venir regrouper les lipides entre eux.
- Chaque lipide est défini par un atome de référence (dans notre cas, le premier atome). Chaque lipide est donc un sommet de notre graphe.
- Ensuite grâce à ces coordonnées nous calculons la matrice de distance entre tous les lipides.
- Enfin, nous venons regrouper les lipides dans des feuillets en fonction de la distance de seuil. Pour se faire, nous venons ajouter une arête entre les deux lipides si la distance est inférieure à la distance de seuil.
- Cette distance de seuil augmente jusqu'à ce que nous n'avons plus que deux feuillets restants.

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS



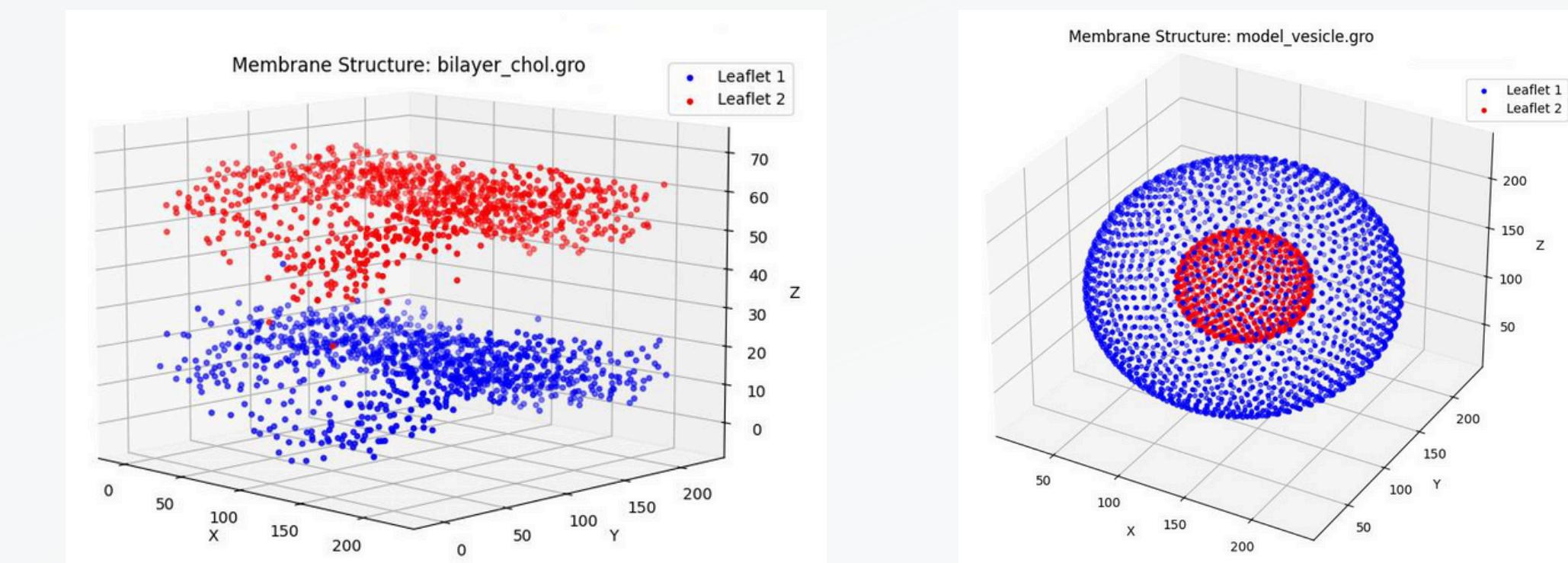
Histogramme des distributions des coordonnées
sur l'axe Z des atomes de références
(bilayer_chol.gro)



Histogramme des distributions des distances
entre couple d'atomes de références
(bilayer_chol.gro)

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS

Nom du fichier .gro	Nombre de lipides	Pourcentage d'exactitude avec les fichiers de sortie
Bilayer_chol	1944	99,85
Bilayer_peptide	126	100,00
Bilayer_prot	112	100,00
Dppc_vesicle	3072	100,00
Large_plasma_membrane	19239	99,78
Small_plasma_membrane	6664	99,77
Model_vesicle	2748	100,00

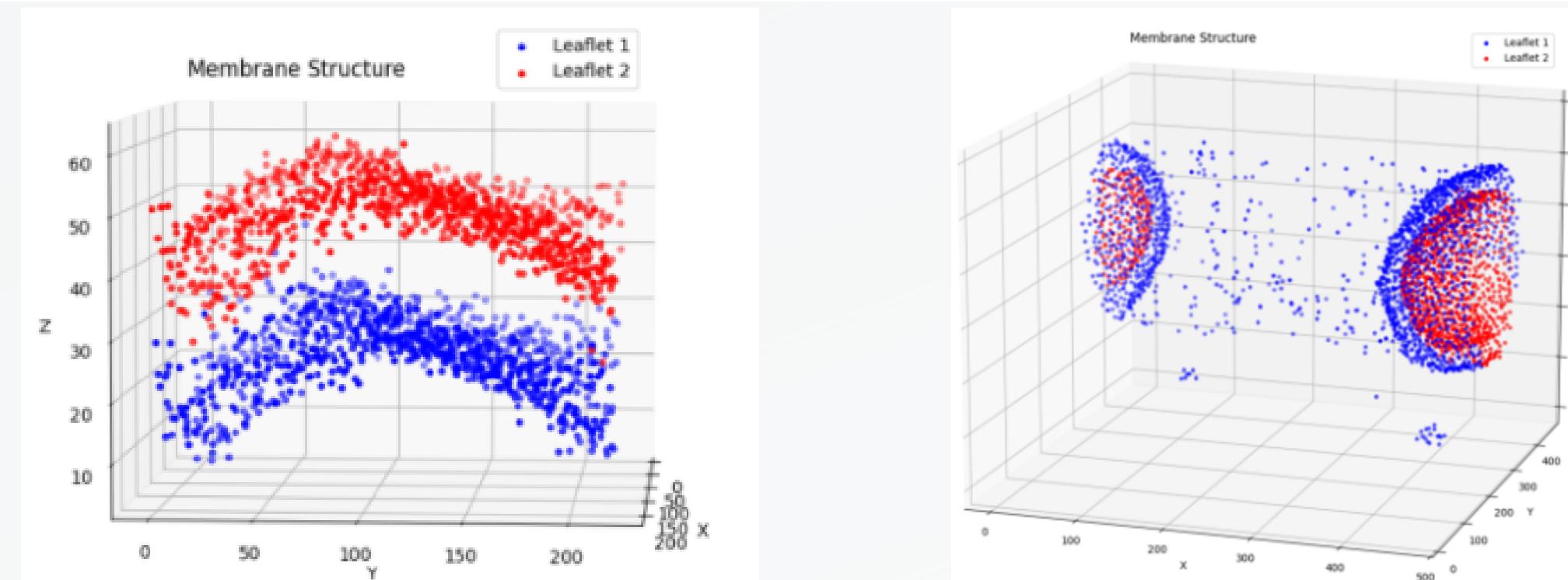


MÉTHODE 2

- La méthode 2 est basée sur l'utilisation du centre de masse. Après avoir testé des méthodes comme la moyenne des coordonnées donnant peu de résultats satisfaisants.
- Cette méthode consiste à calculer et utiliser le centre de masse pour déterminer la position du lipide dans le feuillet.
- On utilise la positions et les masses de chaque atome puis, on somme les poids pour obtenir la masse du lipide. On multiplie alors chaque position de chaque lipide par sa masse afin d'obtenir les positions pondérées par la masse. On extrait alors les coordonnées obtenues et on normalise pour obtenir ce centre de masse.
- Les coordonnées obtenues à partir du centre de masse sont alors utilisé pour déterminer la position dans les feuillets en utilisant la méthode par graphe présenté précédemment.

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS

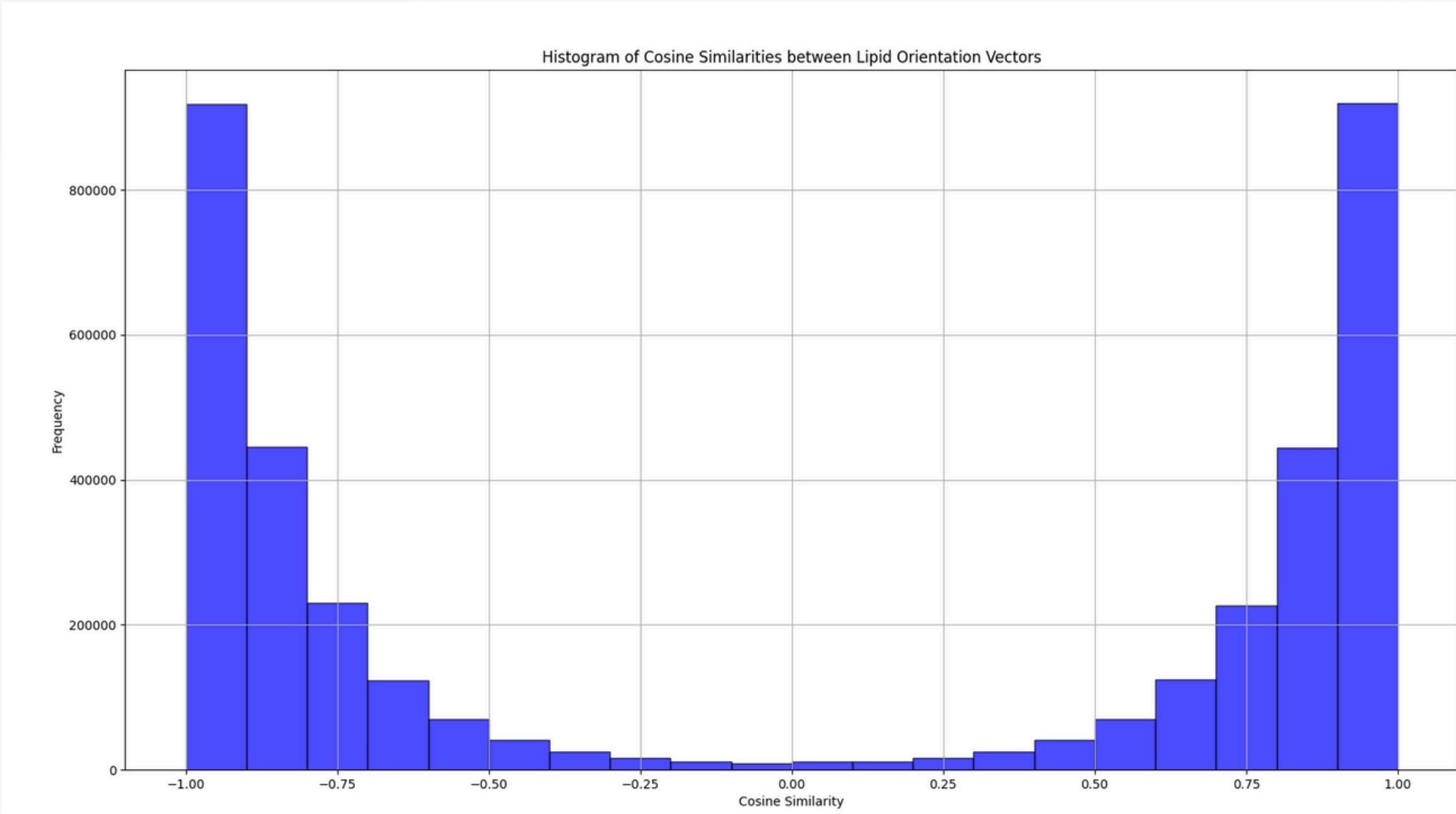
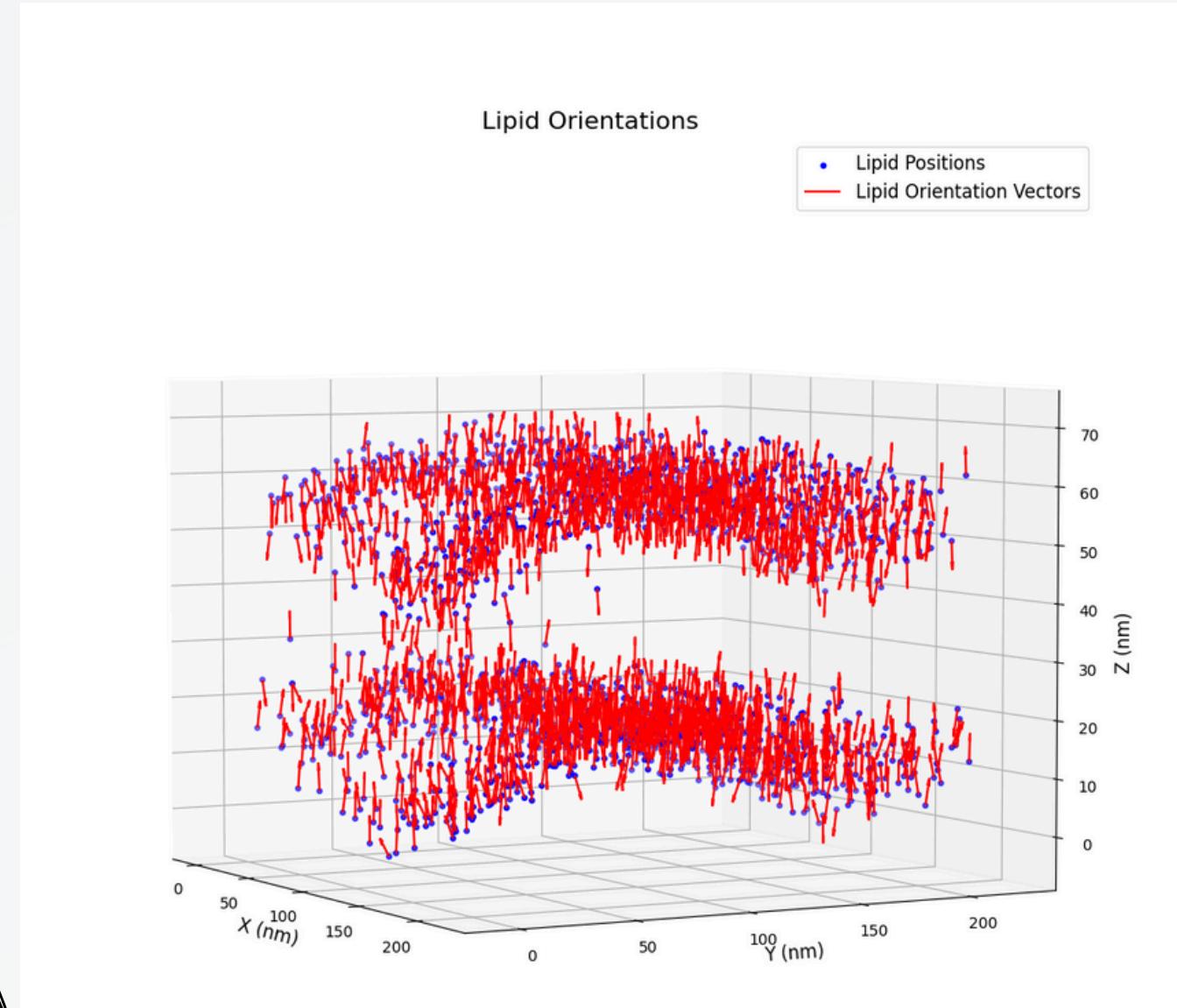
Nom du fichier .gro	Nombre de lipides	Pourcentage d'exactitude avec les fichiers de sortie
Bilayer_chol	1944	99,69
Bilayer_peptide	126	100,00
Bilayer_prot	112	100,00
Dppc Vesicle	3072	90,39
Large_plasma_membrane	19239	X
Small_plasma_membrane	6664	91,52
Model_vesicle	2748	100,00



MÉTHODE 3

- La méthode 3 est basée sur la prise en compte de l'orientation des lipides
- Consiste à ajouter des critères supplémentaires pour la construction de graphe afin d'être plus sélectif sur les lipides qui appartiennent au même feuillet.
- Tout comme l'utilisation de la distance, qui regroupe les lipides les plus proches ensemble afin de former un cluster, nous partons du principe que des lipides voisins avec la même direction appartiennent au même feuillet
- Afin d'être le plus précis possible, nous utilisons 2 méthodes dans le but de calculer leur orientation :
 - Prendre les atomes “head” et “tail” du lipide afin d'obtenir un vecteur d'orientation entre les deux
 - Prendre chaque lipide et leurs voisins les plus proches (à partir de la distance)

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS

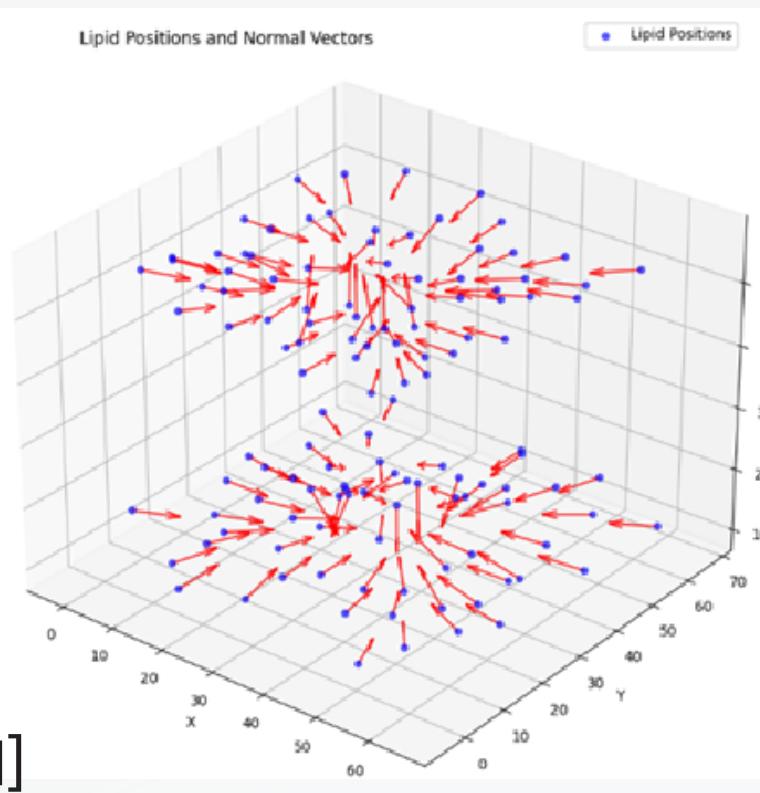


Orientation et similarité cosinus (bilayer_chol.gro)

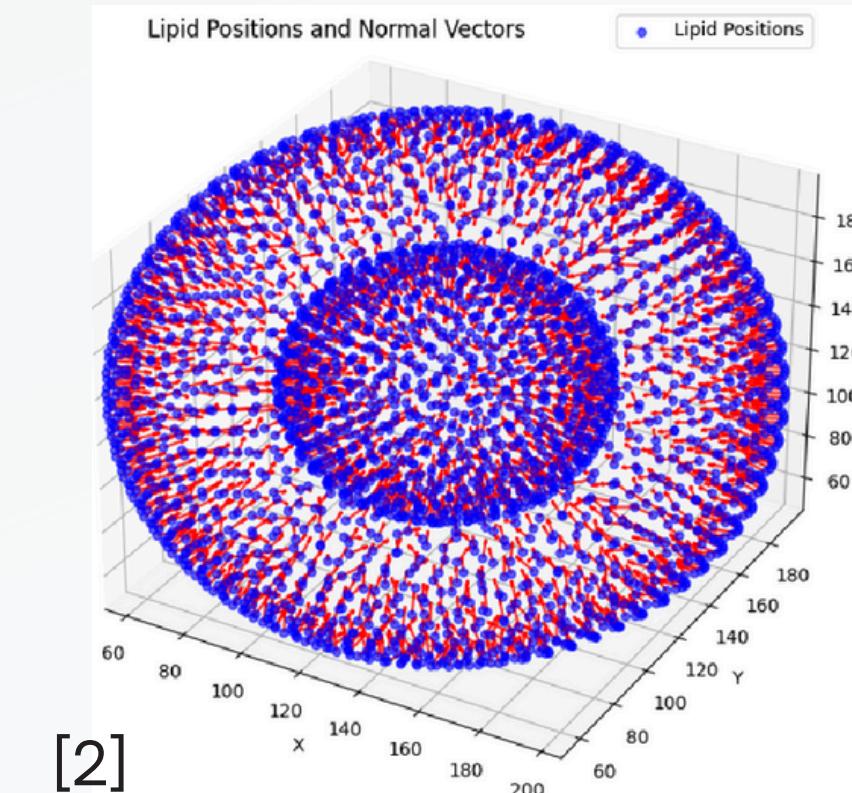
CHPS1001 - Analyse de la structure des membranes lipidiques

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS

Nom du fichier .gro	Nombre de lipides	Pourcentage d'exactitude avec les fichiers de sortie
Bilayer_chol	1944	99.89
Bilayer_peptide	126	100,00
Bilayer_prot	112	100,00
Dppc_vesicle	3072	99.83
Large_plasma_membrane	19239	99.82
Small_plasma_membrane	6664	99.8
Model Vesicle	2748	100,00



[1]



[2]

[1] Visualisation des vecteurs d'orientation par normal de chaque atome de références (bilayer_prot.gro)

[2] Visualisation des vecteurs d'orientaion par normal de chaque atome de références (model_vesicule.gro)

COMPARAISON

- La version prenant compte de l'orientation est meilleure généralement sur tous les fichiers
- La méthode 1 est aussi assez bonne malgré un temps d'exécution assez court

Nom du fichier .gro	Pourcentage d'exactitude avec les fichiers de sortie		
	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
Bilayer_chol	99,85	99,69	99,89
Bilayer_peptide	100,00	100,00	100,00
Bilayer_prot	100,00	100,00	100,00
Dppc Vesicle	100,00	90,39	99,83
Large_plasma_membrane	99,78	x	99,82
Small_plasma_membrane	99,77	91,52	99,80
Model_vesicle	100,00	100,00	100,00

CONCLUSION

- Concevoir et implémenter des outils d'analyse des membranes lipidiques pour mieux comprendre leur organisation et leur comportement.
- Malgré les lacunes de la deuxième version, les autres fonctionnent très bien, mais nécessitent parfois un ajustement des paramètres. Une parallélisation plus poussée pourrait être réalisée.
- L'approche combinant distance et orientation, couplée à la parallélisation GPU, a permis des analyses rapides et précises, adaptées aux grands ensembles.
- Perspectives de recherches :
 - Interactions médicamenteuses (drug design)
 - Dynamique cellulaire