

04/11/2024

CRTP - CHPS1001

Les bases du logiciel de
visualisation VMD



Simao Cortinhal
M2 CHPS

Introduction

L'objectif de ce travail pratique est d'étudier le mécanisme de liaison entre un substrat peptidique spécifique (Thr-Ile-Met-Met-Gln-Arg) et la protéase VIH-1 qui est une enzyme essentielle dans le cycle de vie d'un virus car elle clive des polyprotéines virales. Son inhibition empêche la formation de particules virales infectieuses, ce qui en fait une cible majeure pour les traitements anti-SIDA. Ce TP permet de montrer l'utilisation d'un logiciel de visualisation et de simulation moléculaire, ici par l'intermédiaire du logiciel VMD (Visual Molecular Dynamics). On s'appuie ici sur les travaux de Fabio Pietrucci, Fabrizio Marinelli, Paolo Carloni and Alessandro Laio qui ont étudié cette interaction par métadynamique biaisée qui est une technique qui permet de modéliser des événements rares comme la formation du complexe enzyme-substrat.

À travers ce TP, nous cherchons à visualiser les différentes étapes de la liaison du substrat à la protéase donc depuis l'état libre jusqu'à la formation du complexe Michaelien. Cela nous permettra d'observer différentes interactions spécifiques. On utilisera ici les structures PDB pertinentes qui sont 1KJ7, 4HVP. Nous pourrions également examiner la dynamique des « flaps » de la protéase qui s'ouvrent pour laisser le substrat pénétrer dans la cavité sans toutefois s'ouvrir entièrement.

Le but ultime est donc de modéliser et de comprendre les interactions structurelles de cette enzyme clé afin de mieux appréhender les mécanismes qui pourraient être exploités pour le développement de traitements contre le VIH-1.

Matériels et méthodes

Pour illustrer ici le mécanisme de liaison du substrat peptidique à la protéase du VIH-1 nous avons utilisé VMD en utilisant les outils vus durant le TP. Pour afficher les molécules, nous avons dû dans 1 premier temps récupérer les codes PDB utilisés dans le document support. Pour effectuer les différentes images présentes dans ce rapport, nous avons suivis les explications données dans la première étape du TP.

Enfin, l'une des images présentes dans le rapport contiendra une représentations générés grâce à un script TCL.

Résultats et interprétations

Une fois le document lu, il était temps de visualiser les différentes structures en utilisant les codes PDB donnés tout au long de l'article. La première représentation montre donc le complexe en entier.

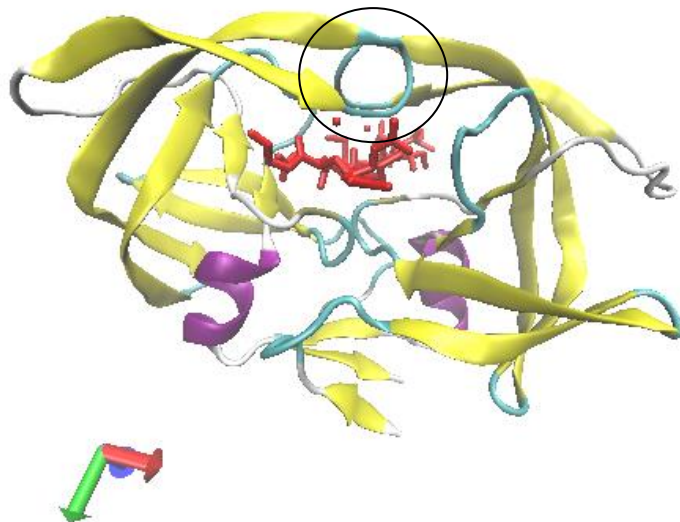


Figure 1. Visualisation de la poche de liaison

Sur la figure 1 on peut voir la structure tridimensionnelle de la protéase VIH-1 en interaction avec un substrat peptidique. On peut ici observer les éléments structuraux principaux de l'enzyme, avec les brins bêta en jaune, les hélices alpha en violet, et le substrat en rouge au centre de la poche de liaison. On voit ici que le substrat se situe dans la cavité catalytique.

On peut également apercevoir sur cette image que les flaps (volets) sont en configuration fermée. On voit les flaps dans le cercle noir qui passent (de ce point vue) l'un devant l'autre.

Il est possible de voir une configuration semi-ouverte des flaps dans ce cas précis, les flaps ressembleraient donc à la figure 2 grâce au code 4hvp.



Figure 2. Flaps semi-ouvert – (référence 1)

Les flaps de la protéase s'ouvrent pour permettre l'accès au site actif de l'enzyme, où se déroule la liaison et le clivage des substrats. Les substrats peuvent alors se lier au fond de la poche catalytique.

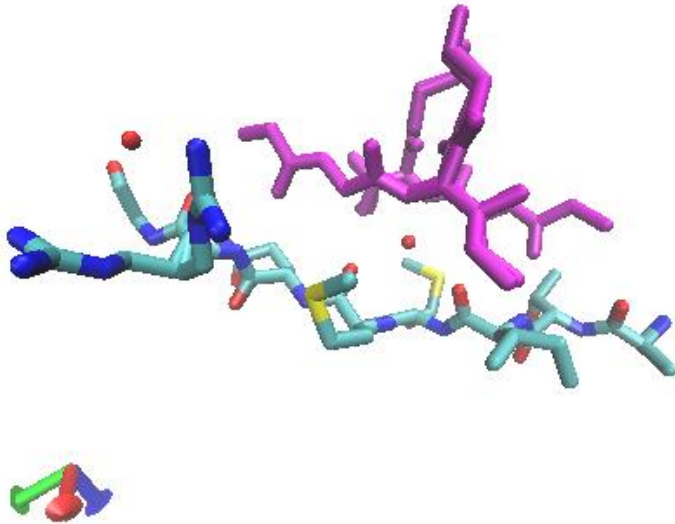


Figure 3. Lien entre enzyme et substrat (représentation avec TCL)

La figure 3 ci-dessus montre les molécules d'eau (sphères rouges) présentes entre les flaps (en violet) et le substrat (en cyan). Celles-ci jouent un rôle important dans la stabilisation de la liaison entre les deux. Ces molécules agissent comme des médiateurs d'interactions en formant des ponts hydrogène qui stabilisent les flaps dans leur configuration fermée ou semi-ouverte lorsqu'ils interagissent avec le substrat. Elles permettent d'aligner le substrat dans la cavité active de l'enzyme de façon optimale pour que le processus de clivage se déroule efficacement. Enfin, elles sont souvent cruciales pour la dynamique de la protéase, car elles facilitent l'ouverture et la fermeture des flaps, contribuant ainsi à la flexibilité nécessaire pour accueillir différents substrats ou inhibiteurs.

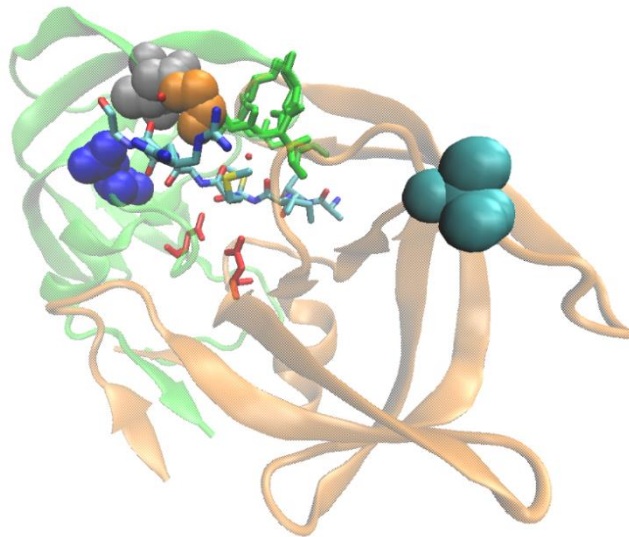


Figure 4. Résidus de la protéase VIH-1 formant des liaisons hydrogène avec le substrat dans la cavité catalytique.

La figure 4 ci-dessus montre les résidus de la protéase VIH-1 qui forment des liaisons hydrogène avec le substrat. Ces interactions se produisent entre certains résidus (Asp30', Ile47', Gly48' et Glu35) et le substrat. L'image met en évidence l'importance de ces résidus dans le positionnement initial du substrat.

Ces résidus créent des points d'ancrage pour guider le substrat dans la cavité sans nécessiter une ouverture complète des flaps de la protéase, un mécanisme efficace pour les petits substrats comme celui représenté ici. Ce mode de liaison pourrait également jouer un rôle dans la résistance aux médicaments, puisque les mutations dans cette région pourraient altérer la liaison des inhibiteurs sans affecter la liaison du substrat naturel plus grand.

Conclusion

Ce TP a permis d'explorer le mécanisme de liaison entre un substrat peptidique et la protéase VIH-1, une enzyme clé dans le cycle de vie du virus du VIH. Grâce à l'utilisation du logiciel VMD et des premières connaissances acquises lors de la première étape du TP, nous avons pu modéliser et analyser les spécificités de la liaison enzyme-substrat formant un complexe Michaelien. Les résultats montrent le rôle des flaps de la protéase qui s'ouvrent et se referment pour faciliter l'accès du substrat à la cavité catalytique.

Les molécules d'eau observées dans les images révèlent être des éléments essentiels qui jouent un rôle de stabilisation au niveau de la liaison enzyme-substrat par des ponts hydrogène.

Enfin, l'analyse des interactions entre les résidus spécifiques de la protéase et le substrat met en évidence les points d'ancrage critiques qui orientent et stabilisent le substrat dans la cavité sans nécessiter une ouverture complète, une configuration qui peut également influencer la résistance aux médicaments.

En somme, l'étude offre une compréhension approfondie des interactions structurales entre la protéase VIH-1 et ses substrats, renforçant ainsi les connaissances qui pourraient être exploitées pour développer de nouvelles approches thérapeutiques contre le VIH-1.

Annexes

Charge la molécule

mol new 1kj7.pdb

Représentation des résidus des flaps avec le style Licorice et en violet

mol addrep top

mol modselect 0 top "resid 48 49 50 51"

mol modstyle 0 top Licorice

mol modcolor 0 top ColorID 11

Représentation de la chaîne P (substrat) avec le style Licorice et une coloration par Type

mol addrep top

mol modselect 1 top "chain P"

mol modstyle 1 top Licorice

mol modcolor 1 top Type

color Display Background white

Références

F. Pietrucci, F. Marinelli, P. Carloni, A. Laio, Substrate binding mechanism of HIV-1 protease from explicit-solvent atomistic simulations, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (33) (2009) 11811–11818, <https://doi.org/10.1021/ja903045y>.

V. Hornak, A. Okur, R.C. Rizzo, C. Simmerling, HIV-1 protease flaps spontaneously open and reclose in molecular dynamics simulations, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103 (4) 915-920, <https://doi.org/10.1073/pnas.0508452103> (2006).