

Projet court : ASSIGNATION ET DETECTION DES PARTIES TRANSMEMBRANAIRES D'UNE PROTEINE

Introduction

Les protéines transmembranaires jouent un rôle essentiel dans la biologie cellulaire en assurant l'interaction entre l'environnement intra et extracellulaire. Sa structure comporte une partie dans la membrane plasmique qui est hydrophobe et une en dehors de la membrane plasmique qui est hydrophile¹. Elles sont incorporées dans la membrane cellulaire et sont essentielles à de nombreuses fonctions biologiques, telles que le transport de molécules à travers la membrane, la signalisation cellulaire et la reconnaissance des récepteurs. Comprendre la structure de ces protéines est d'une importance fondamentale pour la recherche en biologie et en pharmacologie. Cependant, déterminer la position précise de la membrane dans une protéine transmembranaire à partir de son fichier structurel PDB (Protein Data Bank) est complexe. Les protéine transmembranaires sont sous représentées dans les bases de données à cause des problème de cristallisation en milieux aqueux. Les techniques de cristallographie aux rayons X ou de résonance magnétique nucléaire ne fournissent généralement pas cette information de manière directe. Il est nécessaire de développer des approches pour identifier la localisation de la membrane au sein de ces protéines². L'objectif de ce projet est de développer une approche basée sur un programme Python pour identifier la position de la membrane dans une protéine transmembranaire à partir de son fichier PDB. Cette approche repose sur l'analyse des coordonnées des résidus de la protéine, en tenant compte de leur hydrophobicité et de leur accessibilité au solvant.

Problématique

Comment peut-on développer une approche efficace et précise pour assigner et détecter les parties transmembranaires d'une protéine à partir de son fichier PDB, compte tenu des défis liés à la complexité de la cristallisation des protéines et à l'absence d'informations directes sur la position de la membrane dans la structure PDB ?

Matériel et Méthodes

Les méthodes existantes pour la classification de protéines transmembranaires se basent souvent sur des approches similaires, telles que l'analyse de la structure et de la topologie de la membrane. Cependant, TMDet se distingue en utilisant une combinaison de critères structurels et en incorporant un algorithme automatisé pour déterminer la position des plans membranaires. Par conséquent, TMDet offre une alternative aux méthodes existantes en fournissant une approche automatisée et basée sur des critères objectifs pour la classification des protéines transmembranaires. L'approche automatisée de TMDet facilite le processus de classification, réduisant ainsi la nécessité d'interventions manuelles. Cette méthode contribue à l'enrichissement des bases de données de protéines en identifiant et en

classant les protéines transmembranaires, ce qui est essentiel pour la recherche en biologie structurale.

Un environnement Conda est créé avec les dépendances nécessaires, notamment Python 3.11, Biopython, NumPy, PyMOL (Pymol-open-source), et DSSP.

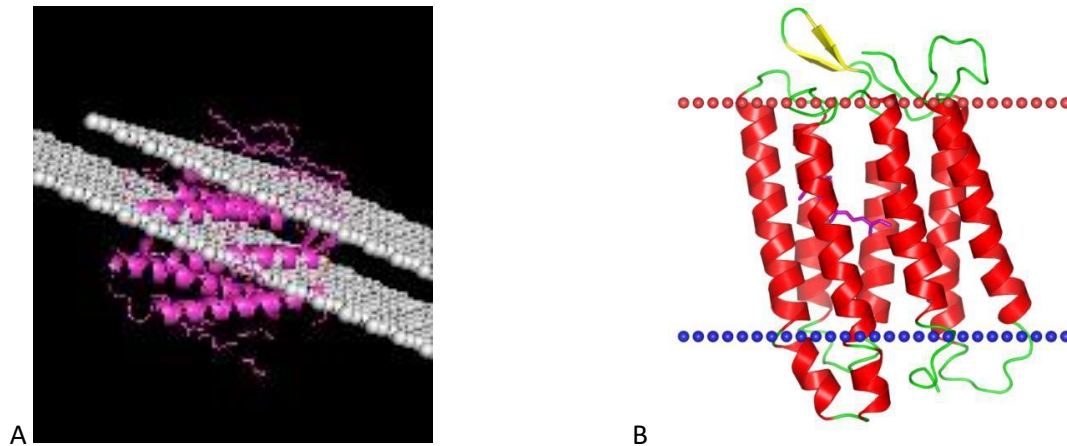
Mon programme Python est basé sur la création de quatre classes principales :

- Protein : Cette classe contient des attributs pour le nom du fichier PDB et un dictionnaire contenant des informations sur les résidus, notamment leur nom, leurs coordonnées tridimensionnelles, leur hydrophobicité, et leur accessibilité au solvant.
- Sphere : Cette classe est responsable de la création d'une sphère centrée sur le centre de masse de la protéine. Elle génère également des points aléatoires sur la demi-sphère à l'aide de l'algorithme de Saalfeld-Kuijlaars.
- Vector : Cette classe représente les vecteurs entre le centre de masse de la protéine et un point généré aléatoirement sur la sphère. Il contient les coordonnées du centre de masse, du point aléatoire, du vecteur lui-même, ainsi que les équations cartésiennes associées.
- Membrane : Cette classe modélise la membrane en utilisant deux plans d'équation $ax + by + cz + d = 0$. Elle possède des fonction permettant de calculer l'hydrophobicité de la membrane et la déplace itérativement le long des vecteurs pour maximiser cette hydrophobicité.

La membrane résultante, où l'hydrophobicité est maximale, est ajoutée à l'aide de PyMOL pour une visualisation tridimensionnelle. Ce projet permet de mieux comprendre une protéine transmembranaire en indiquant la position de la membrane.

Les étapes de mon programme sont les suivantes la sélection des résidus pertinents : j'ai choisi de sélectionner les CA avec une accessibilité au solvant supérieure à 30%, ce qui permet de limiter votre analyse aux parties exposées de la protéine. Une classification des résidus : j'ai vérifié si chaque CA appartient à un résidu hydrophobe ou hydrophile. Cela est essentiel pour calculer l'hydrophobicité de la membrane. Calcul du centre de masse : j'ai calculé les coordonnées du centre de masse de la protéine, ce qui servira de référence pour la position de la sphère. Génération de la sphère : j'ai créé une sphère autour du centre de masse pour représenter la membrane. Détermination des plans : j'ai calculé deux plans, parallèle au vecteur et ces plans sont distants de 14 angströms, pour représenter la membrane. Localisation des CA dans la membrane : j'ai vérifié si chaque CA est situé entre les deux plans, ce qui indique qu'il se trouve dans la membrane. Variation de la position de la membrane : j'ai déplacé progressivement la position de la membrane le long de l'axe du vecteur, recalculé l'hydrophobicité à chaque étape, et conservé la position de la membrane si l'hydrophobicité est maximale. Cette membrane est ensuite représentée par PyMOL.

Résultats



Titre : (A) Représentation sur pymol de la protéine 1uaz en rose avec la membrane plasmique en blanc (B) le résultat attendu.

Les résultats montrent que la localisation de la membrane plasmique n'est pas optimale. En rose nous avons la protéine transmembranaire 1uaz correspondant à la structure cristalline de l'archaerhodopsine-1 déterminée par rayons X et dont la résolution est de 3.04 angströms. La structure cristalline de l'archaerhodopsine-1 joue un rôle essentiel en révélant la disposition tridimensionnelle des atomes dans cette protéine membranaire. Elle permet de mieux comprendre la manière dont cette protéine interagit avec la lumière et transporte les ions à travers la membrane cellulaire, ce qui est fondamental pour son rôle dans la conversion d'énergie lumineuse en potentiel électrochimique dans les organismes archaïques. Une amélioration possible du programme permettrait de trouver le résultat voulu.

Conclusion

Une approche basée sur un script Python permet l'assignation et la détection de la membrane à partir d'un fichier pdb. Ce qui permet de déterminer les résidus de la protéine présents dans la membrane. Les résultats montrent que ce programme permet de produire une membrane. Cependant la position de la membrane n'est pas toujours optimale. Cette limite est due à la méthode actuelle permettant de créer l'équation cartésienne de la membrane, ainsi qu'à la valeur fixe de 14 angström pour l'épaisseur de la membrane. Une amélioration possible est de corriger la formule permettant de calculer l'équation cartésienne, en explorant des méthodes d'optimisation plus avancées pour positionner la membrane de manière plus précise et continuer la rédaction de la méthode d'ajuster dynamiquement l'épaisseur de la membrane en fonction des caractéristiques de la protéine. Ce projet représente une première étape vers la détection des parties transmembranaires des protéines. L'identification précise de la localisation des membranes des protéines transmembranaires est importante pour la compréhension des mécanismes biologiques et pourrait avoir des implications significatives dans des domaines tels que la conception de médicaments et la recherche en biotechnologie.

Bibliographie

- 1) Protéine transmembranaire — Wikipédia (wikipedia.org)
- 2) Transmembrane proteins in the Protein Data Bank: identification and classification Gábor E. Tusnady, Zsuzsanna Dosztányi and István Simon*