

# Modélisation gros grains et simulation multi-agents

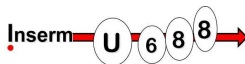
## Application à la membrane interne mitochondriale

Charles Lales

Laboratoire Bordelais de Recherche en Informatique  
CNRS UMR 5800

Laboratoire de Physiopathologie Mitochondriale  
INSERM U688

Université de Bordeaux



13 décembre 2007

## Introduction

- ▷ Modélisation de l'organisation des membranes biologiques  
Application à la membrane interne mitochondriale
- ▷ Niveau d'abstraction des phospholipides : les grains d'atomes
- ▷ Modélisation multi-agents et simulations informatiques d'entités en interactions locales

# Plan

- 1 Contexte biologique et informatique
- 2 Une membrane à l'échelle mésoscopique
- 3 Modélisation multi-agents
- 4 Implémentation du modèle : MitoMAS

# Plan

- 1 Contexte biologique et informatique
- 2 Une membrane à l'échelle mésoscopique
- 3 Modélisation multi-agents
- 4 Implémentation du modèle : MitoMAS

## Des molécules en interactions

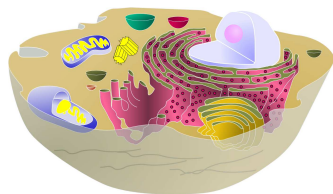
### ▷ Processus cellulaires :

- expression du génome,
- réactions enzymatiques,
- organisation de structures (vésicules, corps nucléaires, membranes),
- etc.

### ▷ Assemblages d'objets biologiques :

- atomes,
- molécules,
- macromolécules.

### ▷ Interactions locales : forces



Wikipedia ©

## Des molécules en interactions

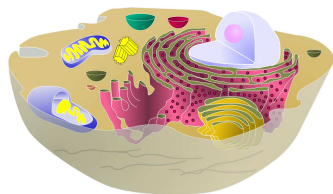
### ▷ Processus cellulaires :

- expression du génome,
- réactions enzymatiques,
- **organisation de structures** (vésicules, corps nucléaires, **membranes**),
- etc.

### ▷ Assemblages d'objets biologiques :

- atomes,
- molécules,
- macromolécules.

### ▷ Interactions locales : forces



Wikipedia ©

## Des molécules en interactions

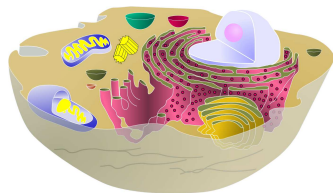
### ▷ Processus cellulaires :

- expression du génome,
- réactions enzymatiques,
- **organisation de structures** (vésicules, corps nucléaires, **membranes**),
- etc.

### ▷ Assemblages d'objets biologiques :

- atomes,
- **molécules**,
- macromolécules.

### ▷ Interactions locales : forces



Wikipedia ©

## Des molécules en interactions

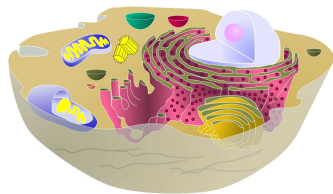
### ▷ Processus cellulaires :

- expression du génome,
- réactions enzymatiques,
- **organisation de structures** (vésicules, corps nucléaires, **membranes**),
- etc.

### ▷ Assemblages d'objets biologiques :

- atomes,
- **molécules**,
- macromolécules.

### ▷ Interactions **locales** : forces



Wikipedia ©



## Modélisation et Simulation Multi-Agents

▷ Un Système Multi-Agents (SMA) regroupe des **agents** évoluant dans un **environnement**

▷ Agents :

- entités informatiques autonomes en **interaction**
- **attributs** : position, forme, etc.
- **comportements** : déplacement, modification géométrique, etc.

▷ Environnement :

- espace continu ou discret, 2D ou 3D,
- temps : synchrone, asynchrone,

# Modélisation et Simulation Multi-Agents

▷ Cycle de vie : perception, **décision**, action

▷ Agents **réactifs** :

- interactions réflexes,
- phénomènes émergents sur le groupe.

▷ Agents **cognitifs** :

- mémoire, états mentaux, buts,
- cognition : système de règles, etc.
- planification, collaboration, robotique, etc.

▷ Assemblages moléculaires = molécules soumises à des forces  
⇒ agents réactifs



Wikipedia 



Wikipedia 

# Modélisation et Simulation Multi-Agents

▷ Cycle de vie : perception, **décision**, action

▷ Agents **réactifs** :

- interactions réflexes,
- phénomènes émergents sur le groupe.

▷ Agents **cognitifs** :

- mémoire, états mentaux, buts,
- cognition : système de règles, etc.
- planification, collaboration, robotique, etc.

▷ Assemblages moléculaires = molécules soumises à des forces  
⇒ agents **réactifs**



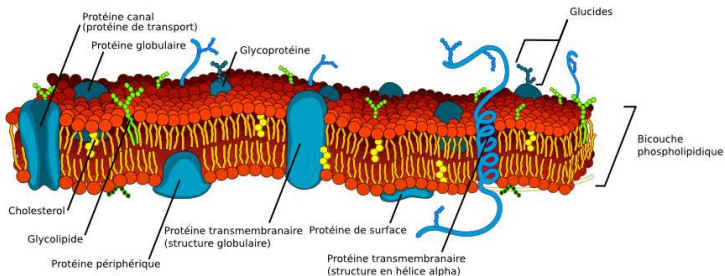
Wikipedia 



Wikipedia 

## Description des membranes biologiques

- ▷ Assemblage de molécules en **double feuillet** dans un **environnement aqueux**
- ▷ Séparation de l'environnement, **compartmentation** de la cellule

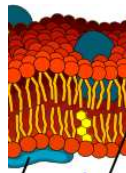


Wikipedia ©

## Description des membranes biologiques

### ▷ Rôles des **lipides** :

- structure bidimensionnelle : support des protéines
- propriétés : fluidité, souplesse, étanchéité, etc.
- fonctions : perméabilité sélective, fission/fusion, etc.



Wikipedia ©

### ▷ Rôles des **protéines** :

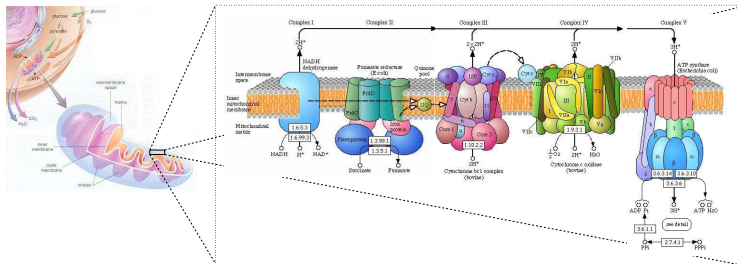
- fonctions : récepteurs, transducteurs, canaux, etc.
- propriété et formes de la membrane : résistance mécanique, courbure locale, etc.



Wikipedia ©

## La Mitochondrie

- ▷ Organite intracellulaire : production d'énergie
- ▷ 2 membranes :
  - une externe,
  - une interne : siège de la phosphorylation oxydative ( $ADP \rightarrow ATP$ ).

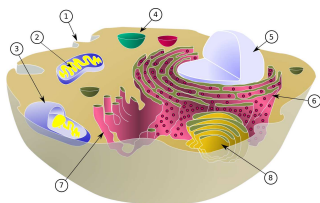


"Oxidative-phosphorylation reference pathway" de KEGG

- ▷ Modélisation des replis :  
⇒ relation entre composition et structuration

## Description de la membrane interne mitochondriale

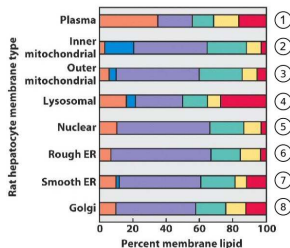
▷ Chaque type de membranes a sa propre composition en lipides



Wikipedia ©

▷ Membrane interne mitochondriale :

- la **phosphatidyl-choline (PC)**,
- la **phosphatidyl-éthanolamine (PE)**,
- les **cardiolipines**, etc.



Université de Texas

## Les différents types de phospholipides

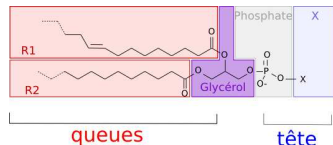
### ▷ Propriétés communes :

- molécules longilignes : orientation spatiale,
- molécules amphiphiles :
  - une **tête** polaire **hydrophile**,
  - une **queue** apolaire **hydrophobe**.

### ▷ Types définis par la tête : PC, PE, etc.

### ▷ Sous-types définis par les queues :

- DMPC : di-myristoyl-phosphatidyl-choline,
- DLPC, DSPC, etc.



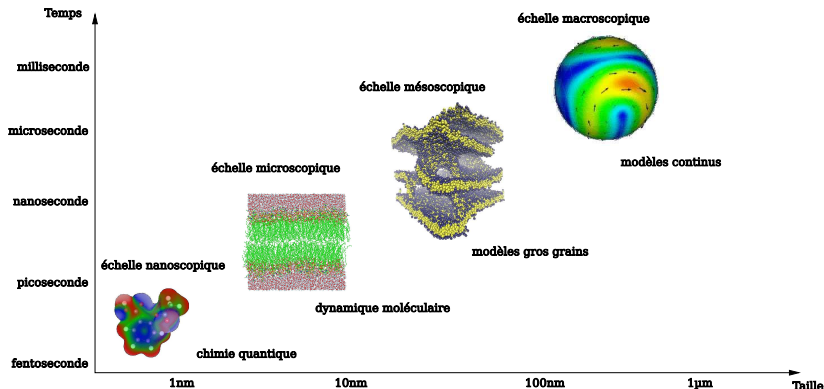


# Plan

- 1 Contexte biologique et informatique
- 2 Une membrane à l'échelle mésoscopique**
- 3 Modélisation multi-agents
- 4 Implémentation du modèle : MitoMAS

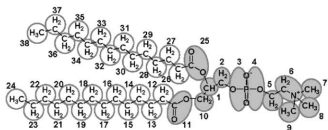
## Vers une modélisation mésoscopique de la membrane

- ▷ Plusieurs niveaux d'abstraction des molécules
  - échelles de temps et d'espace
  - différents paradigmes

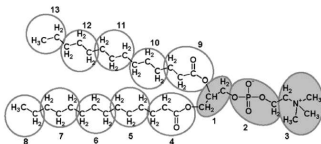


## Représentation gros grains des molécules

- ▷ Manipulation de **groupes d'atomes** ou **grains d'atomes**
- ▷ Comportement des atomes moyenné au niveau du **centre de gravité** du grain



38 grains de volume  $30\text{\AA}^3$ .



13 grains de volume  $90\text{\AA}^3$ .

Différentes représentations d'une même molécule de DMPC (Kranenburg et al. <sup>1</sup>).

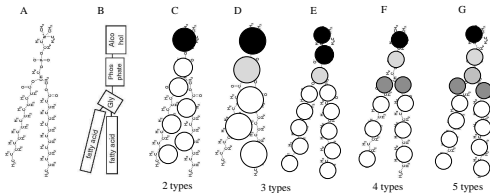
<sup>1</sup> M. Kranenburg, J.-P. Nicolas, and B. Smit. *Comparison of mesoscopic phospholipid-water models*. Phys. Chem. Chem. Phys., 2004.

## Représentation gros grains des molécules

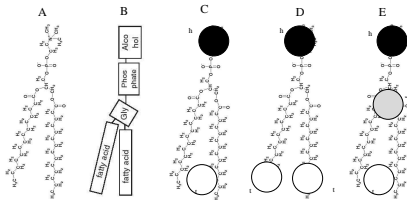
- ▷ Plusieurs points de modélisation à définir :
  - combien de types de grains ? combien de grains par type pour un seul lipide ?
  - quelles interactions intra- et inter-moléculaires choisir ?
  - comment modéliser le solvant : explicitement ? implicitement ?
  - comment modéliser l'hydrophobie des lipides ?

## Granularité des modèles gros grains

▷ Combinaisons du **nombre de types** de grains et du **nombre de grains** par type



▷ Modèles à grains **minimaux** :



## Définition d'un lipide modèle

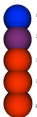
▷ 3 types de grains :

- **Tête** hydrophile (T),
- **Interface** hydrophobe (I),
- **Queue** fortement hydrophobe (Q).

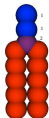
▷ 1 grain par type



▷ Possibilité d'augmenter le nombre de grains par type



(a) Lipide à 5 grains de Brannigan.

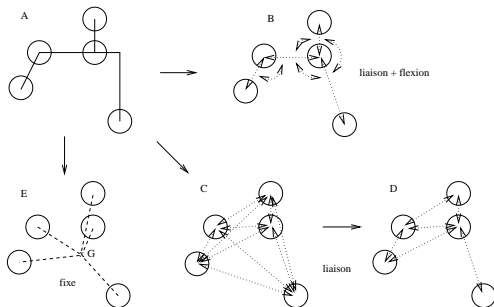


(b) Lipide à 13 grains de Groot et Rabone.

## Les interactions entre les grains

### Interactions intramoléculaires

- ▷ Positions relatives des grains d'une même molécule
- ▷ Cas d'une molécule représentée par 5 grains (A) :
  - **flexible** (B), **potentiels de liaison** et **potentiels de flexion**,
  - **flexible** (C), **potentiels de liaison**, éventuellement une distance limite (D),
  - **rigide** (E), positions relatives fixes des grains.

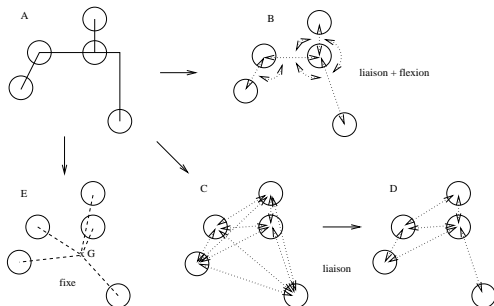


- ▷ Flexibilité  $\Rightarrow$  simulations plus réalistes mais au détriment du temps de calcul
- ▷ Rigidité  $\Rightarrow$  reste cohérent par rapport à la problématique et gain de temps

## Les interactions entre les grains

### Interactions intramoléculaires

- ▷ Positions relatives des grains d'une même molécule
- ▷ Cas d'une molécule représentée par 5 grains (A) :
  - **flexible** (B), **potentiels de liaison** et **potentiels de flexion**,
  - **flexible** (C), **potentiels de liaison**, éventuellement une distance limite (D),
  - **rigide** (E), positions relatives fixes des grains.



- ▷ Flexibilité  $\Rightarrow$  simulations plus réalistes mais au détriment du temps de calcul
- ▷ **Rigidité**  $\Rightarrow$  reste cohérent par rapport à la problématique et gain de temps



# Les interactions entre les grains

## Interactions intermoléculaires

- ▷ Potentiels par paire de grains
- ▷ Dépendants des types de grains ?
- ▷ Tronqués ? Décalés (*shifted*) ?
- ▷ Adoucis ? Extrêmement adoucis (*ultra soft-core potential*) ?

Le modèle de Wang et Frenkel <sup>2</sup> avec un lipide flexible à 3 grains (2 types) :

$$\text{Tête/Tête : } U_{tt}(r) = \epsilon \left[ \left( \frac{\sigma_{tt}}{r} \right)^{12} - 2 \left( \frac{\sigma_{tt}}{r} \right)^6 + U_{c0} \right]$$

$$\text{Queue/Tête : } U_{qt}(r) = \epsilon \left[ \left( \frac{\sigma_{qt}}{r} \right)^{12} - 2 \left( \frac{\sigma_{qt}}{r} \right)^6 + U_{c1} \right]$$

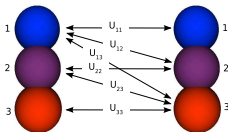
$$\text{Queue/Queue : } U_{qq}(r) = \epsilon \left[ \left( \frac{\sigma_{qq}}{r} \right)^{12} - 2 \left( \frac{\sigma_{qq}}{r} \right)^6 + U_{c2} \right]$$

<sup>2</sup>Z.J. Wang and D. Frenkel. *Modeling flexible amphiphilic bilayers : A solvent-free off-lattice monte carlo study*. J. Chem. Phys., 2005

## Les interactions entre les grains

### Interactions intermoléculaires

- ▷ Potentiels inspirés du modèle d'O.Farago<sup>3</sup> (3 grains, 2 types)
- ▷ Conservation de la **cohésion** de la membrane
- ▷ Modélisation de l'**hydrophobie** des lipides avec un solvant implicite
  - potentiels attractifs/répulsifs  $U_{ij}$  Eq.(1)
  - potentiel attractif/répulsif adouci  $U_{23}$  Eq.(2)
  - potentiels répulsifs  $U_{12}$  Eq.(3) et  $U_{13}$  Eq.(4)



même type : 
$$U_{ii}(r) = 4\epsilon_{ii} \left[ \left( \frac{\sigma_{ii}}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ii}}{r} \right)^6 \right] \quad (1)$$

Interface/Queue : 
$$U_{23}(r) = 4\epsilon_{23} \left[ \left( \frac{\sigma_{23}}{r} \right)^2 - \left( \frac{\sigma_{23}}{r} \right) \right] \quad (2)$$

Tête/Interface : 
$$U_{12}(r) = 4\epsilon_{12} \left( \frac{\sigma_{12}}{r} \right)^{12} \quad (3)$$

Tête/Queue : 
$$U_{13}(r) = 4\epsilon_{13} \left( \frac{\sigma_{13}}{r} \right)^{18} \quad (4)$$

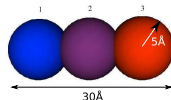
<sup>3</sup>O. Farago. "water-free" computer model for fluid bilayer membranes. J. Chem. Phys., 2003.

# Plan

- 1 Contexte biologique et informatique
- 2 Une membrane à l'échelle mésoscopique
- 3 Modélisation multi-agents**
- 4 Implémentation du modèle : MitoMAS

## Un premier lipide

- ▷ Définition d'un agent générique pour les **objets biologiques** : `BioAgent`
  - mobile, situé : position (centre de gravité), orientation, etc.
  - réactif : liste de potentiels,
  - composé d'une collection de grains.
- ▷ Type `Phospholipid` : `DMPC`
  - le phospholipide de synthèse le plus étudié,
  - la plus grande proportion dans la membrane interne mitochondriale.
- ▷ Type `EnzymaticComplex` pour les protéines membranaires :
  - prise en compte de la surface.

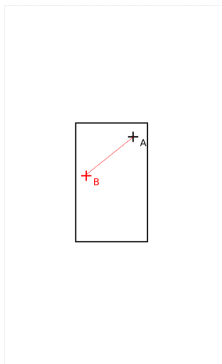


## Les interactions

- ▷ Cadre général pour les **modèles d'interactions** :
- Intégration des différents potentiels intra- et inter-moléculaires,
  - Représentation flexible ou rigide des molécules,
  - Interactions sur les grains  $\Rightarrow$  couplage possible de plusieurs modèles.

## Un monde clos

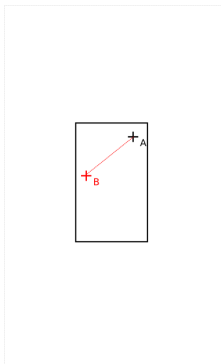
- ▷ Espace 3D continu **torique** modélisé par un parallélépipède rectangle
- ▷ Comment calculer efficacement la distance entre deux points de cet espace ?



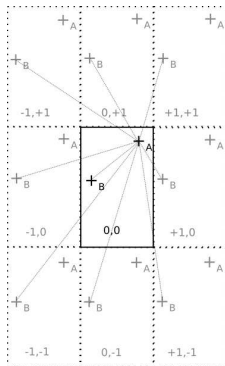
(a) Espace borné 2d : 1 seul chemin possible.

## Un monde clos

- ▷ Espace 3D continu **torique** modélisé par un parallélépipède rectangle
- ▷ Comment calculer efficacement la distance entre deux points de cet espace ?



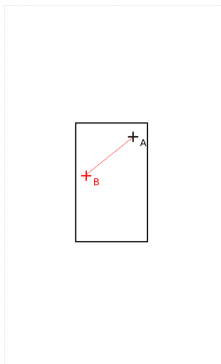
(a) Espace borné 2d : 1 seul chemin possible.



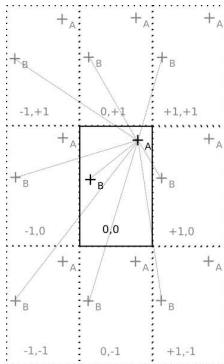
(b) Espace torique 2d : 9 chemins possibles.

## Un monde clos

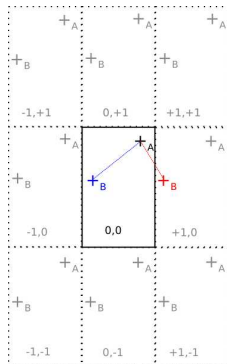
- ▷ Espace 3D continu **torique** modélisé par un parallélépipède rectangle
- ▷ Comment calculer efficacement la distance entre deux points de cet espace ?



(a) Espace borné 2d : 1 seul chemin possible.



(b) Espace torique 2d : 9 chemins possibles.



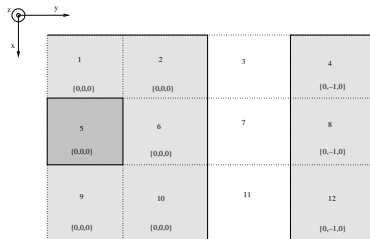
(c) Espace torique 2d : le plus court chemin en vert.



## Une modélisation d'un espace torique

- ▷ Partitionnement de l'espace avec une **grille** (régulier, fixe et non hiérarchique)
- ▷ Cohérent avec les interactions locales entre les molécules
- ▷ Définition d'un agent pour la gestion de l'**environnement** : GridAgent
  - agent immobile positionné dans une grille,
  - fournir un **voisinage** intermoléculaire aux BioAgents,
  - calculer directement la distance du chemin le plus court entre les BioAgents.

- "*origine*" du voisin + dimensions du volume
- ⇒ position virtuelle du voisin (translation)
- ⇒ distance du plus court chemin



## Cycles de vie des agents

Pour chaque pas de la simulation..

- ▷ Cycle de vie des GridAgents
  - Mise à jour des voisinages
  
- ▷ Cycle de vie des BioAgents : 2 étapes
  - 1° passe
    - détermination des forces
    - détermination du pas de temps
  - 2° passe
    - calcul de la position future
    - échange entre position future et actuelle
  
- ▷ Simulation **synchrone** (réciprocité des interactions)
- ▷ Processus adaptatif (pas de temps **variable**)

## La mise à jour des agents biologiques

Déplacement : l'équation du mouvement

- ▷ Forces et couples sont liés aux vitesses (approximation de la seconde loi de Newton)
- ▷ Trois contributions :
  - forces **conservatives** issues des interactions intra- et inter-moléculaires,
  - force **dissipative** de friction avec le solvant,
  - “déplacement **aléatoire**” qui modélise le mouvement brownien.

$$\vec{X}_{t+\tau} - \vec{X}_t = \frac{\sum_i \vec{f}_i}{6\pi\eta r} \tau + \sqrt{\frac{RT}{N_{av} 3\pi\eta r}} \tau \begin{pmatrix} U \\ V \\ W \end{pmatrix}$$

$T$	température (agitation thermique)
$R$	constante des gaz parfait
$N_{av}$	nombre d'Avogadro
$\eta$	viscosité du solvant
$r$	rayon du grain
$U, V$ et $W$	3 variables aléatoires $\sim \mathcal{N}(0, 1)$

## La mise à jour des agents biologiques

Déplacement : l'équation du mouvement

- ▷ Forces et couples sont liés aux vitesses (approximation de la seconde loi de Newton)
- ▷ Trois contributions :
  - forces **conservatives** issues des interactions intra- et inter-moléculaires,
  - force **dissipative** de friction avec le solvant,
  - “déplacement **aléatoire**” qui modélise le mouvement brownien.

$$\vec{X}_{t+\tau} - \vec{X}_t = \frac{\sum_i \vec{f}_i}{6\pi\eta r} \tau + \sqrt{\frac{RT}{N_{av} 3\pi\eta r}} \tau \begin{pmatrix} U \\ V \\ W \end{pmatrix}$$

$T$	température (agitation thermique)
$R$	constante des gaz parfait
$N_{av}$	nombre d'Avogadro
$\eta$	viscosité du solvant
$r$	rayon du grain
$U, V$ et $W$	3 variables aléatoires $\sim \mathcal{N}(0, 1)$

## La mise à jour des agents biologiques

Déplacement : l'équation du mouvement

- ▷ Forces et couples sont liés aux vitesses (approximation de la seconde loi de Newton)
- ▷ Trois contributions :
  - forces **conservatives** issues des interactions intra- et inter-moléculaires,
  - force **dissipative** de friction avec le solvant,
  - “déplacement **aléatoire**” qui modélise le mouvement brownien.

$$\vec{X}_{t+\tau} - \vec{X}_t = \frac{\sum_i \vec{f}_i}{6\pi\eta r} \tau + \sqrt{\frac{RT}{N_{av} 3\pi\eta r}} \tau \begin{pmatrix} U \\ V \\ W \end{pmatrix}$$

$T$	température (agitation thermique)
$R$	constante des gaz parfait
$N_{av}$	nombre d'Avogadro
$\eta$	viscosité du solvant
$r$	rayon du grain
$U, V$ et $W$	3 variables aléatoires $\sim \mathcal{N}(0, 1)$

## La mise à jour des agents biologiques

Déplacement : l'équation du mouvement

- ▷ Forces et couples sont liés aux vitesses (approximation de la seconde loi de Newton)
- ▷ Trois contributions :
  - forces **conservatives** issues des interactions intra- et inter-moléculaires,
  - force **dissipative** de friction avec le solvant,
  - “déplacement **aléatoire**” qui modélise le mouvement brownien.

$$\vec{X}_{t+\tau} - \vec{X}_t = \frac{\sum_i \vec{f}_i}{6\pi\eta r} \tau + \sqrt{\frac{RT}{N_{av} 3\pi\eta r} \tau} \begin{pmatrix} U \\ V \\ W \end{pmatrix}$$

$T$	température (agitation thermique)
$R$	constante des gaz parfait
$N_{av}$	nombre d'Avogadro
$\eta$	viscosité du solvant
$r$	rayon du grain
$U, V \text{ et } W$	3 variables aléatoires $\sim \mathcal{N}(0, 1)$

## La mise à jour des agents biologiques

Déplacement : l'équation du mouvement

$$\vec{X}_{t+\tau} - \vec{X}_t = \frac{\sum_i \vec{f}_i}{6\pi\eta r} \tau + \sqrt{\frac{RT}{N_{av}3\pi\eta r}} \tau \begin{pmatrix} U \\ V \\ W \end{pmatrix}$$

$T$	température (agitation thermique)
$R$	constante des gaz parfait
$N_{av}$	nombre d'Avogadro
$\eta$	viscosité du solvant
$r$	rayon du grain
$U, V$ et $W$	3 variables aléatoires $\sim \mathcal{N}(0, 1)$

▷ Temps d'intégration  $\tau$  **variable**

- dépend de l'intensité des forces et d'un déplacement maximal des grains,
- conserve la cohérence du système simulé et augmente l'efficacité des simulations.

## La mise à jour des agents biologiques

Déplacement : l'équation du mouvement

$$\vec{X}_{t+\tau} - \vec{X}_t = \frac{\sum_i \vec{f}_i}{6\pi\eta r} \tau + \sqrt{\frac{RT}{N_{av}3\pi\eta r}} \tau \begin{pmatrix} U \\ V \\ W \end{pmatrix}$$

$T$	température (agitation thermique)
$R$	constante des gaz parfait
$N_{av}$	nombre d'Avogadro
$\eta$	viscosité du solvant
$r$	rayon du grain
$U, V$ et $W$	3 variables aléatoires $\sim \mathcal{N}(0, 1)$

▷ Temps d'intégration  $\tau$  **variable**

- dépend de l'intensité des forces et d'un déplacement maximal des grains,
- conserve la cohérence du système simulé et augmente l'efficacité des simulations.



# Plan

- 1 Contexte biologique et informatique
- 2 Une membrane à l'échelle mésoscopique
- 3 Modélisation multi-agents
- 4 Implémentation du modèle : MitoMAS**

## L'implémentation : le simulateur MitoMAS

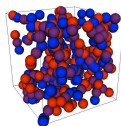
- ▷ Simulation de systèmes moléculaires à l'échelle **mésoscopique** :
  - moteur physique,
  - interface interactive (graphique/scriptée),
  - multi-plateformes : OS (linux, windows), architecture (x86 32 bits et 64 bits),
  - libre (GPL), sources disponibles sur sourceforge<sup>4</sup>,
  - deux exécutables (utilisation *type* client/serveur).

---

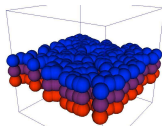
<sup>4</sup><http://mito-mas-m.sourceforge.net>

## L'implémentation : le simulateur MitoMAS

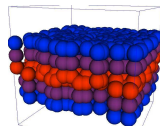
▷ Différentes **initialisations** des agents biologiques :



aléatoire



monocouche



bicouche

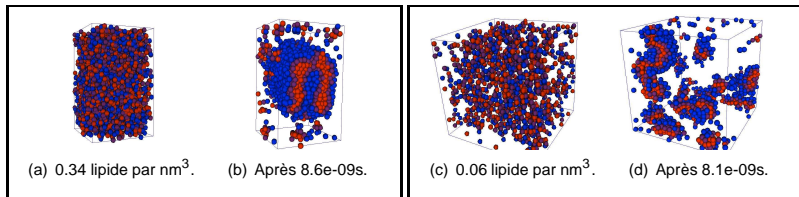
▷ Les simulations :

- plusieurs milliers de lipides ( $\sim 10^5$  atomes),
- volumes de simulation :  $\sim 100\text{\AA}$  de côté ( $10^{-8}\text{m}$ ),
- temps simulés :  $\sim 10$  nanosecondes ( $10^{-8}\text{s}$ ),
- de quelques heures à quelques dizaines d'heures de calcul,
- 100 000 à 1 million d'interactions / pas de simulation.

## Une modélisation implicite du solvant

▷ Systèmes initialisés **aléatoirement** :

- (a) densité de 0.34 lipide par  $\text{nm}^3$  (1000 lipides dans un volume de  $2880\text{nm}^3$ )
- (c) densité de 0.06 lipide par  $\text{nm}^3$  (500 lipides dans un volume de  $8000\text{nm}^3$ )



- ▷ Organisation des lipides pour produire des structures minimisant l'exposition des queues des lipides au solvant, même si celui-ci est implicite.
- ▷ La densité initiale en lipide influe sur les structures obtenues : relativement compactes dans un cas et moins connectées dans l'autre.

## Monocouches : l'influence de la distance de coupure

- ▷ Monocouches (500 lipides, aire par lipide  $28.8\text{\AA}^2$ )
- ▷ Variation de la distance de coupure, temps simulé :  $0.5e-9s$

distance de coupure	durée de la simulation	nombre total de distances	nombre total de pas de simulation
25Å	68h10	651522	50814
20Å	33h20	431857	44942
15Å	7h50	153942	29701
10Å	3h50	67516	33018
5Å	0h28	2781	8032

- ▷ Résultats qualitatifs similaires : repliement de la monocouche
- ▷ Résultats quantitatifs sensibles à la distance de coupure
- ▷ Choix d'une distance de coupure de 10Å :
  - conservation de la cohésion de la monocouche
  - réduction du nombre d'interactions

## Monocouches : l'influence de la distance de coupure

- ▷ Monocouches (500 lipides, aire par lipide  $28.8\text{\AA}^2$ )
- ▷ Variation de la distance de coupure, temps simulé : 0.5e-9s

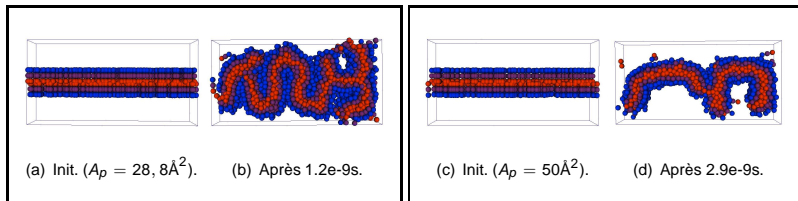
distance de coupure	durée de la simulation	nombre total de distances	nombre total de pas de simulation
25Å	68h10	651522	50814
20Å	33h20	431857	44942
15Å	7h50	153942	29701
10Å	3h50	67516	33018
5Å	0h28	2781	8032

- ▷ Résultats qualitatifs similaires : repliement de la monocouche
- ▷ Résultats quantitatifs sensibles à la distance de coupure
- ▷ Choix d'une distance de coupure de 10Å :
  - conservation de la cohésion de la monocouche
  - réduction du nombre d'interactions

## Bicouches : l'influence de la densité des lipides

### ▷ Bicouches :

- (a)  $A_p = 28,8 \text{ \AA}^2$  (1040 lipides sur une surface de  $50 \times 300 \text{ \AA}^2$ )
- (c)  $A_p = 50 \text{ \AA}^2$  (600 lipides sur une surface identique)

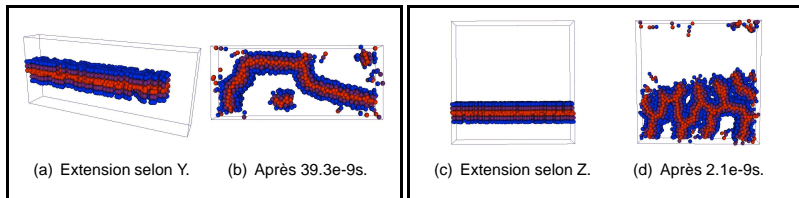


- ▷ Conservation de la cohésion de la membrane
- ▷ Augmentation de la surface en formant des replis réguliers
- ▷ Corrélation entre densité initiale et formation des replis (nombre, dimension)

## Des bicouches qui peuvent s'étendre

▷ Bicouches ( $A_p = 28.8\text{\AA}^2$ ) :

- (a) extension **selon Y** :  $50 \times 300 \times 150\text{\AA}^3 \rightarrow 50 \times 350 \times 150\text{\AA}^3$
- (c) extension **selon Z** :  $50 \times 300 \times 150\text{\AA}^3 \rightarrow 50 \times 300 \times 300\text{\AA}^3$



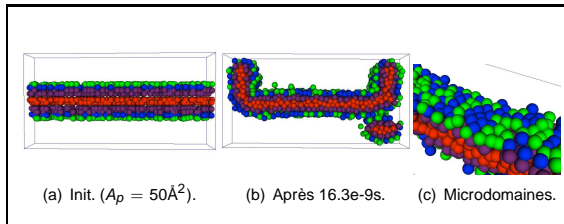
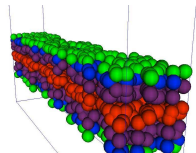
- ▷ Augmentation de la surface : replis + translation selon Y
- ▷ Structuration résultante d'une contrainte intrinsèque



## Bicouches : l'influence de la longueur des queues

▷ Bicouches avec **2 types** de lipides :

- bleu : taille  $\sim 30\text{\AA}$ (DMPC)
- vert : taille  $\sim 35\text{\AA}$ (DSPC)

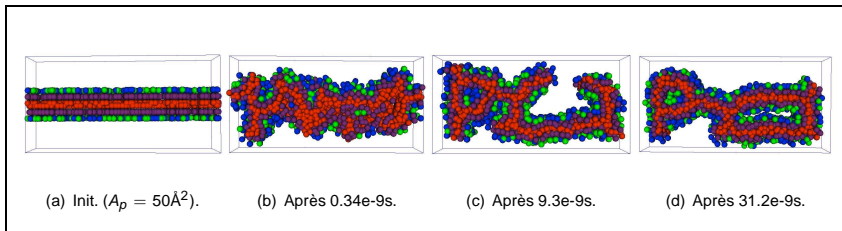
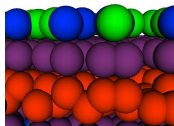


- ▷ Cohésion conservée et augmentation de la surface
- ▷ Pas de replis réguliers, une structure rectiligne
- ▷ Apparition de microdomaines

## Bicouches : l'influence du nombre de queues

▷ Bicouches avec **2 types** de lipides :

- bleu : 2 queues (PC)
- vert : 4 queues (cardiolipine)

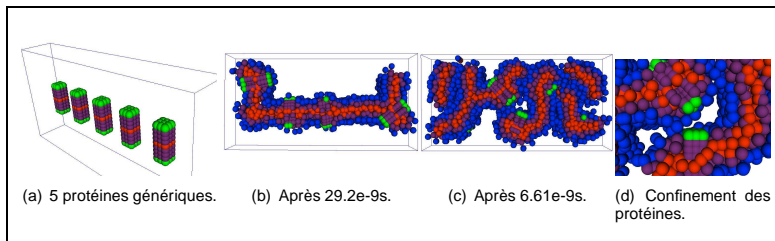


- ▷ Cohésion conservée et augmentation de la surface
- ▷ Structure beaucoup plus irrégulière
- ▷ Apparition de cloisonnements

## Bicouches : l'influence de peptides membranaires

### ▷ Système mixte **lipides/protéines** :

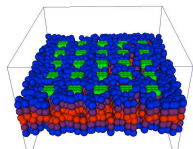
- bicouches (b)  $A_p = 50\text{\AA}^2$  et (c)  $A_p = 28.8\text{\AA}^2$
- 5 peptides de 74 grains ( $9 \times 9 \times 40\text{\AA}^3$ ), réutilisation des types de grains des lipides



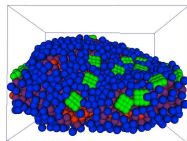
- ▷ Cohésion conservée et augmentation de la surface
- ▷ Structure à tendance rectiligne ou segmentation de la membrane
- ▷ Situation de confinement des peptides

## Résultats des simulations

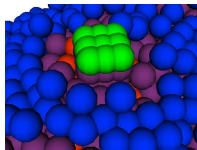
- ▷ Les simulations effectuées montrent que :
- l'**hydrophobie** des lipides est correctement restituée, même avec un solvant implicite,
  - les bicouches conservent leur **cohésion** et sont susceptibles de générer des **replis** en cas de pressions latérales,
  - la composition en types de lipides modifie l'**organisation** de ces replis,
  - l'**insertion de peptides** membranaires n'altère pas la cohésion de la membrane,
  - les replis de la membrane sont susceptibles de produire des **situations de confinement** de ces peptides.



(a) Bicouche ( $A_p = 50\text{\AA}^2$ )  
avec 25 peptides.



(b) Après  $5.4e-9s$ .



(c) Cortège lipidique.

## Conclusion

- ▷ Modélisation gros grains :
  - échelles de temps et de taille pour la structuration des membranes,
  - représentation de l'hydrophobie avec un solvant implicite.
- ▷ Paradigme SMA :
  - intégration du modèle biophysique,
  - cadre général pour des molécules rigides ou flexibles,
  - équation du mouvement (pas de temps variable, mouvement brownien).
- ▷ Simulateur MitoMAS :
  - dynamique des corps rigides
  - disponible sur sourceforge<sup>5</sup>.

---

<sup>5</sup><http://mito-mas-m.sourceforge.net>

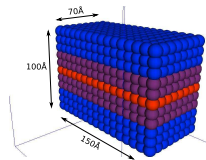
## Extensions et Perspectives

- ▷ Extension du modèle à 3 types de grains
  - évaluer l'**impact de la granularité**
  - modéliser les complexes de la **chaîne respiratoire**
- ▷ Réaliser des **simulations hybrides** avec des molécules rigides et flexibles.
- ▷ Rechercher de **nouveaux potentiels** (adoucis ?).
- ▷ Tester différentes solutions de **parallélisation**.



(a) Lipide  
5 grains  
de  
Brannigan.

à  
de  
(b) Lipide à 13  
grains de Groot et  
Rabone.



(c) Complexe IV constitué  
de 652 grains.

Merci de votre attention !