



BioSpring: Modélisation Multi-Echelle par les Réseaux de Ressorts

Sébastien Doutreligne¹, Anne-Elisabeth Molza¹, Benoist Laurent²
Olivier Delalande³, Nicolas Férey⁴, Philippe Derreumaux¹, Marc Baaden¹

1 - Laboratoire de Biochimie Théorique - CNRS UPR 9080 - Paris
2 - Institut de Biologie Physico-Chimique
3 - Université de Rennes
4 - LIMSIS Equipe VENISE - CNRS UPR 3251 - Orsay

biospring.galaxy.ibpc.fr
sourceforge.net/projects/biospring/

Présentation générale

BioSpring est
- un outil de simulation moléculaire **multi-échelle**
- un simulateur de **réseaux de ressorts** augmentés
- un outil modulaire pour **étudier les propriétés mécaniques des biomolécules rapidement et interactivement**.

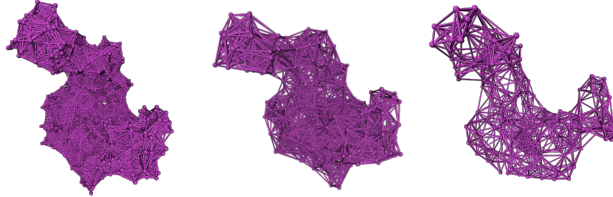
Modélisation Multi-Echelle

Trois modèles et champs de force de différentes échelles sont disponibles:
- Tout-atome avec **Amber gg** [1]
- Gros-grains **Zacharias** [2]
- Carbones alpha **Levitt**

Exemple de l'Adenylate Kinase

Modèle tout-atome, gros-grains Zacharias et carbones alpha Levitt

Respectivement 6Å, 6Å et 9Å de seuil. Structures visualisées avec UnityMol [10].



Réseaux de Ressorts Augmentés

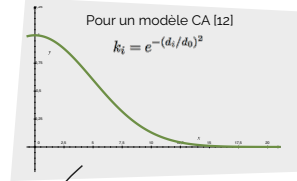
Un réseau de ressorts est généré à partir d'un critère de distance entre les particules. Plus la distance est grande, plus le réseau sera dense et inversement.

En plus des potentiels harmoniques des ressorts, la simulation superpose aux réseaux:

- la **répulsion stérique**
- les **interactions distantes électrostatiques**

BioSpring intègre également des potentiels discrets pour guider la simulation à partir de données externes et le modèle de membrane implicite **IMPALA** [5].

Champ de Force

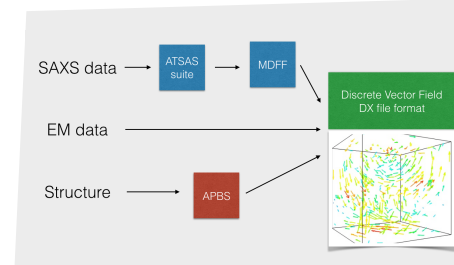


$$E_{steric-Lennard-Jones} = \sum_{i \neq j} \sqrt{\epsilon_i \epsilon_j} \left[\left(\frac{\sqrt{r_{ij}^2}}{d_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{\sqrt{r_{ij}^2}}{d_{ij}} \right)^6 \right]$$
$$E_{steric-Levitt} = \sum_{i \neq j} \sqrt{\epsilon_i \epsilon_j} \left[8 \left(\frac{\sqrt{r_{ij}^2}}{d_{ij}} \right)^8 - 4 \left(\frac{\sqrt{r_{ij}^2}}{d_{ij}} \right)^6 \right]$$
$$E_{steric-Zacharias} = \sum_{i \neq j} \epsilon_i \epsilon_j \left[\left(\frac{r_1 + r_2}{d_{ij}} \right)^8 - \left(\frac{r_1 + r_2}{d_{ij}} \right)^6 \right]$$
$$E_{steric-Linear} = \sum_{i \neq j} \frac{1}{2} k_{ij} (d_{ij} - (r_1 + r_2))^2$$

$$E_{springs} = \sum_i \frac{1}{2} k_i (l_i - a_i)^2$$
$$E_{electrostatics} = \sum_{i \neq j} \frac{q_i q_j}{4 \pi \epsilon_0 \epsilon_r d_{ij}}$$
$$E = E_{springs} + E_{electrostatics} + E_{steric}$$

$$+ E_{electrostaticField} + E_{densityField} + E_{IMPALA}$$

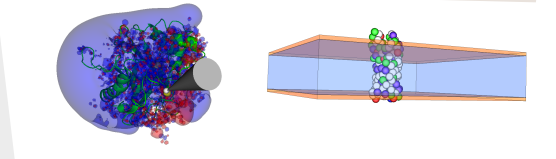
$$E_{electrostaticField} = \sum_i F(\vec{r}_i) * q_i$$
$$E_{densityField} = \sum_i F(\vec{x}_i) * h_i$$
$$E_{IMPALA} = E_{int} + E_{lip}$$
$$E_{int} = - \sum_i S(i) E_{\sigma_i}(i) C(z_i)$$
$$E_{lip} = \alpha_{lip} \sum_i S(i) (1 - C(z_i))$$
$$C(z) = 1 - \frac{1}{1 + e^{g(z-z_0)}}$$



Biologie Intégrative

L'intégration de données expérimentales et théoriques est aujourd'hui primordiale pour l'obtention de modèles plausibles et cohérents. BioSpring utilise deux termes énergétiques basés sur des grilles discrètes de potentiels: ElectrostaticField et EdensityField. Le premier provient généralement du précalcul du **potentiel électrostatique global** d'une molécule rendue rigide au cours de la simulation. Ces données sont obtenues avec **APBS** [3]. Le second est issu de calculs de pseudo-densité d'une enveloppe **SAXS** précalculée avec la suite **ATSAS** combinée à **MDFF** [4], ou de données EM.

Simulations Interactives
BioSpring supporte le protocole réseau **IMD v2** pour les simulations interactives. Des simulations interactives avec BioSpring sont ainsi directement accessibles depuis **VMD** [10] et **UnityMol** [11]. (cf. applications Delalande et al 2010 et Tek 2012)

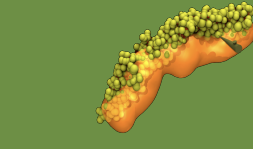


Applications

Le caractère polyvalent de BioSpring se traduit par une grande variété d'applications. La présente rubrique s'attarde sur ses utilisations ayant fait l'objet de publications. Notamment, nous retrouvons BioSpring dans le cadre d'études de l'insertion des protéines **SNARE** "SNAP (Soluble NSF Attachment Protein) REceptor" dans une membrane implicite, les interactions entre la dystrophine, l'actine F et nNOS-PDZ, l'exploration du potentiel électrostatique de la DNase 1. BioSpring a également été intégré à un jeu vidéo, **DocMolecules**, dans le cadre d'ateliers de médiation scientifique en collaboration avec l'Espace des Sciences de Rennes et le studio Polymorph.

Caractérisation de sites de liaison

Delalande et al. 2010 [6]
BioSpring permet l'exploration interactive du potentiel d'une molécule afin de déterminer les poches de liaison du ligand. Cette méthode se nomme "Molecular scrutiny of Potentials" ou MyPal. L'expérience a été menée pour localiser les sites de liaison de cations dans la DNase 1. L'expérimentateur a exploré les propriétés électrostatiques de la DNase 1 au moyen d'une sonde chargée guidée par un bras haptique. Il ressentait ainsi les attractions et répulsions auxquelles était soumise la sonde et était capable de caractériser l'emplacement précis des poches.



Profil d'insertion membranaire

Tek 2012 (manuscrit de thèse)
La première application du modèle IMPALA dans BioSpring portait sur la protéine OmpA (code PDB 1BXW). Une session interactive de 5 minutes avec le modèle gros-grain des carbones alpha a permis de retrouver l'angle d'insertion et la distance de pénétration précédemment déterminés en Monte Carlo par l'équipe de R. Brasseur.

Ajustement dans des enveloppes SAXS et CryoEM

Molza et al. 2014 & 2015 [8, 9]
BioSpring a été utilisé avec succès pour la modélisation de fragments de la dystrophine dans des enveloppes dérivées de données expérimentales de type SAXS. Les auteurs ont proposé des modèles haute-résolution du domaine central filamentaire des dystrophines. Ils ont ensuite effectué des simulations interactives d'arrimage flexible entre ce modèle et l'actine F (docking). Ils ont utilisé un potentiel électrostatique précalculé auquel les particules étaient soumises. Des investigations sur les interactions de nNOS-PDZ et la dystrophine ont été menées l'année suivante.

Jeux Sérieux

DocMolecules
DocMolecules est un jeu vidéo pédagogique inspiré par la méthode de docking interactif. Dans une première phase, le joueur explore la surface d'une cellule à la recherche du récepteur de la molécule qu'il contrôle. Une fois la cible approchée, une séquence de docking interactif entre la cible rigide et le ligand flexible se met en route. BioSpring est le cœur de calcul employé pour la seconde phase de ce jeu issu de la collaboration entre le Laboratoire de Biochimie Théorique, l'Université de Rennes 1, le LIMSIS d'Orsay, l'Espace des Sciences de Rennes et le studio Polymorph.

Conclusions

BioSpring:
- simulateur de **réseaux de ressorts augmentés**
- outil pour la validation **rapide et interactive** d'hypothèses
- outil de **modélisation multi-échelle**
- simulation possible avec des systèmes de plus 11,5K particules en gros-grains Zacharias en interactif sur une machine de bureau

Perspectives

- Papier en cours de rédaction
- Distribution publique des dernières avancées
- Version d'essai disponible
- Application à l'étude des **modos normaux**
- Parallélisation et utilisation des **GPUs**
- Support étendu dans **UnityMol** (préparation de systèmes, rendu, simulations interactives)

Références

[1] T. E. C. III, P. Cieplak, and P. A. Kollman, "A modified version of the Cornell et al. force field with improved sugar pucker phases and helical repeat." *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, vol. 16, no. 4, pp. 845-862, 1999. pMID: 10217454
[2] M. Zacharias, "Protein-protein docking with a reduced protein model accounting for side-chain flexibility," *Protein Science: A Publication of the Protein Society*, vol. 12, no. 6, pp. 1271-1282, Jun. 2003.
[3] N. A. Baker, D. Sept, S. Joseph, M. J. Holst, and J. A. McCammon, "Electrostatics of nanosystems: Application to microtubules and the ribosome." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 98, pp. 10 037-10 041, 2001.
[4] L. G. Trabuco, E. Villa, K. Mitra, J. Frank, and K. Schulten, "Flexible Fitting of Atomic Structures into Electron Microscopy Maps Using Molecular Dynamics." *Structure* (London, England), vol. 16, no. 5, pp. 673-683, May 2008.
[5] P. Ducarme, M. Rahman, and R. Brasseur, "IMPALA: A simple restraint field to simulate the biological membrane in molecular structure studies." *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, vol. 30, no. 4, pp. 357-371, Mar. 1998.
[6] O. Delalande, N. Férey, B. Laurent, M. Gueroult, B. Hartmann, and M. Baaden, "Multi-resolution approach for interactively locating functionally linked ion binding sites by steering small molecules into electrostatic potential maps using a haptic device." *Pacific Symposium on Biocomputing*, Pacific Symposium on Biocomputing, pp. 205-215, 2010

[7] A. Saladin, C. Amourah, P. Poulain, N. Férey, M. Baaden, M. Zacharias, O. Delalande, and C. Prevost, "Modeling the early stage of DNA sequence recognition within RecA nucleoprotein filaments." *Nucleic Acids Research*, vol. 38, no. 19, pp. 6313-6323, Oct. 2010.
[8] A.-E. Molza, N. Férey, M. Czjzek, E. L. Rumeur, J.-F. Hubert, A. Tek, B. Laurent, M. Baaden, and O. Delalande, "Innovative interactive flexible docking method for multi-scale reconstruction elucidates dystrophin molecular assembly." *Faraday Discuss.*, vol. 169, no. 0, pp. 45-62, Oct. 2014.
[9] A.-E. Molza, K. Mangat, E. L. Rumeur, J.-F. Hubert, N. Menhart, and O. Delalande, "Structural Basis of Neuronal Nitric-Oxide Synthase Interaction with Dystrophin Repeats 16 and 17." *Journal of Biological Chemistry*, p. jbc.M115.680660, Sep. 2015
[10] Humphrey, W., Dalke, A. and Schuttlen, K., "VMD - Visual Molecular Dynamics." *J. Molec. Graphics*, 1996, vol. 14, pp. 33-38.
[11] Z. Lv, A. Tek, F. Da Silva, C. Empereur-mot, M. Chavent and M. Baaden. Game on, Science - how video game technology may help biologists tackle visualization challenges. *PLoS ONE* 8(3):e57990.
[12] K. Hinsen, "Analysis of domain motions by approximate normal mode calculations." *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, vol. 33, no. 3, pp. 417-429, Nov. 1998.