

1 La protéine FepA

FepA est une protéine membranaire bactérienne, dont le rôle est de transporter le fer via un sidérophore, l'entérobactine. Le mécanisme de passage de l'entérobactine à travers FepA n'est pas complètement résolu. Le comportement de FepA avec et sans entérobactine a été simulé par Dynamique Moléculaire [M. Baaden] d'où ont été extraits une dizaine de snapshots pour chaque cas. Ces snapshots ont été soumis à l'analyse de VLDP.

L'objectif est de voir si la présence du sidérophore (forme holo) induit des changements de topologie par rapport à la forme apo (sans sidérophore); en particulier, comment évoluent les canaux d'eau à travers la protéine.

2 VLDP, un programme d'analyse topologique

Le programme VLDP (Voronoi Laguerre Delaunay Protein), en développement au LPTM, analyse la topologie des protéines et de leur environnement. Il se base sur les partitions en polyèdres de Voronoi/Laguerre.

Ce poster présente l'analyse de FepA au moyen de VLDP, à la fois comme test du programme et comme première application.

Dans le diagramme de Laguerre, chaque atome est entouré d'un polyèdre et l'ensemble des polyèdres remplit l'espace.

Les hydrogènes de l'eau sont négligés. Un *chemin* est une succession de polyèdres contigus.

Les chemins sont trouvés par l'algorithme de Dijkstra cherchant les chemins les plus courts ou les moins coûteux (version modifiée).

3 Paramétrisation de l'eau et stabilité des chemins

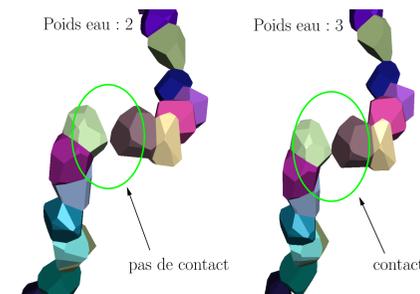


FIGURE 1: Stabilité des chemins d'eau : un chemin connexe pour un poids valant 3, à droite, se coupe en deux pour un poids égal à 2, à gauche.

Les diagrammes de Laguerre (Voronoi pondéré) fournissent des résultats plus précis à condition de calibrer les poids. Un poids spécial est attribué aux sites d'eau pour compenser l'élimination des hydrogènes. Nous avons retenu une valeur qui respecte au mieux les statistiques de distances et de volumes. Changer la valeur des poids influence les chemins d'eau trouvés par l'algorithme de Dijkstra classique, et permet donc d'en tester la stabilité. En effet, certains contacts tenus apparaissent ou disparaissent selon la pondération.

4 Chemins disjoints traversant FepA — goulet et ramification

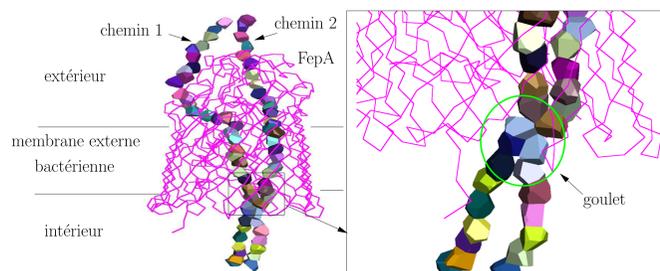


FIGURE 2: Exemple de deux chemins d'eau disjoints se rapprochant au niveau du goulet.

Pour l'ensemble des snapshots (apo et holo), le nombre de chemins disjoints ne dépasse pas 3. Souvent les canaux d'eau se ramifient, comme l'indiquent les chemins se séparant. Tous les chemins trans-protéiques passent par un même goulet, visible au bas de la protéine.

5 Composantes connexes : identification de poches ou d'inclusions

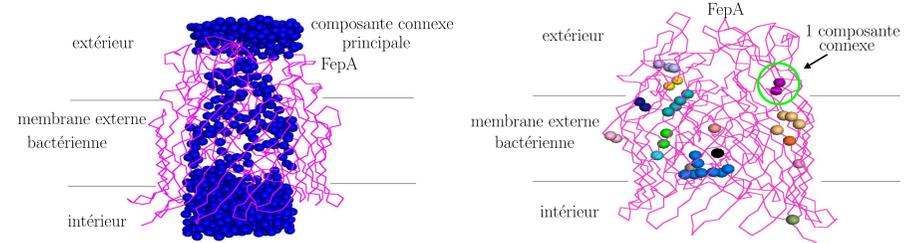


FIGURE 3: Composantes connexes principale (à gauche) et plus petites (à droite) du réseau d'eau traversant FepA, distinguées par couleurs.

Au sein d'un sous-graphe, tous les sites (polyèdres de Laguerre) reliés entre eux par des chemins forment une composante connexe. Le réseau d'eau du système FepA contient plusieurs composantes connexes. En général, une composante principale, contenant la majeure partie de l'eau, se distingue des poches ou inclusions, plus petites. Lorsqu'aucun chemin d'eau ne traverse la protéine, on recense deux composantes principales connectées à chacun des milieux que sépare la membrane.

6 Ouverture des passages

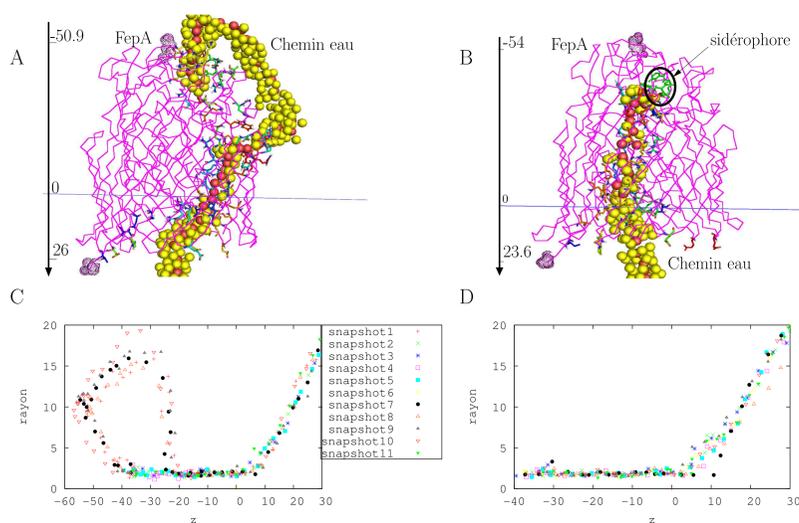


FIGURE 4: Chemins d'eau (rouge), entourés de leurs premiers voisins (jaune), traversant la protéine FepA. En bas, rayon approximatif du canal d'eau en fonction de z , coordonnée perpendiculaire à la bicouche lipidique. A et C : forme apo; B et D : forme holo.

L'algorithme de Dijkstra est modifié de façon à maximiser la distance eau-protéine. Le point de départ est choisi à proximité des acides aminés en contact avec le sidérophore. Au cours du temps, un canal direct s'ouvre dans la forme holo (rayon moyen 2Å), tandis que le chemin fait un détour dans la forme apo.

7 Genre, topologie de la surface

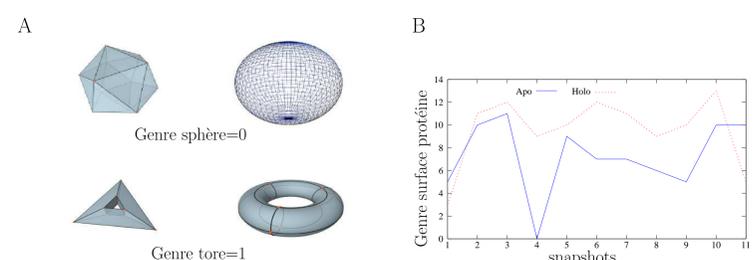


FIGURE 5: A. Constantes topologiques de la sphère et du tore. B. Genre du bord de la protéine FepA en fonction du temps (snapshots). Forme apo en bleu continu, forme holo en rouge pointillé.

En topologie, les surfaces sont classées par leur genre. En gros, le genre du bord de la protéine donne le nombre de canaux. Au préalable, il faut séparer le bord en composantes connexes à cause des inclusions, etc.

8 Conclusions et perspectives

Selon nos premiers résultats, les canaux d'eau sont multiples, ramifiés et évolutifs. Dans la partie inférieure de FepA, ouverte sur l'intérieur de la cellule, les chemins sont réunis et linéaires tandis que dans la partie supérieure, du côté extra-cellulaire, les chemins sont plus ramifiés et sinueux. La présence du sidérophore semble ouvrir un canal à ses devants, mais trop petit pour permettre un passage sans déformer la protéine.

Les perspectives sont d'affiner la description et le rôle des canaux aqueux. Le genre est une information sommaire et volatile; parmi les différentes contributions, il faut distinguer les vrais canaux des boucles ou contacts à la périphérie.