

Multi-scale simulation methods for biological membrane systems applied to confined environments and membrane fusion

Abstract

In this thesis we have used and developed computational approaches to study biological membrane systems through molecular dynamics simulations. In particular the focus was on coarse-grained models as well as multi-scale simulations. By coarse-graining (CG) we reduce the degrees of freedom in a system in comparison to a traditional all-atom model. This simplification enables us to study bigger systems as well as extend the time-scale of our simulations with less computational cost.

Firstly, we have addressed some structural aspects in the early stages of mitochondrial membrane fusion. Mitochondrial dynamics is based on a delicate balance between fusion and fission that allows a normal cell metabolism. To approach the study of mitochondrial fusion, our current work focuses on the scaffolding and tethering of the mitochondrial outer membranes. Here we used an homology model of Fzo1, an outer mitochondrial membrane protein from yeast, to study its contribution to membrane fusion and tethering. For this purpose we have used coarse-grained approaches to understand the conformational dynamics and assembly of this system at different oligomerisation states and levels of detail. Our results contributed to share with the community structurally rigorous models, that were not available before. Moreover, we have identified a possible tetramer complex that is in agreement with experimental information available related to a so-called docking ring (one of the first steps in fusion and tethering) observed via cryo-ET.

Besides the study of Fzo1 tethering, we have also implemented a new methodology to couple an implicit solvent coarse-grained force field for lipids (Dry Martini) with a mesoscopic representation of the fluid via the Lattice Boltzmann approach (LB). This development opened up the possibility to study systems where the hydrodynamic interactions are a key part. On top of that, we have continued the development of an implicit-solvent CG protein force field (OPEP) previously developed in the Lab, to also include lipids and lipid-protein interactions. This choice was justified by the fact that OPEP does not restrain the secondary structure of the proteins and has a detailed representation of the backbone. A first version of this coupling between lipid and protein models has been created and tested. Our results indicate, in general terms, that transmembrane peptides are able to be stable in a membrane environment. However, further modifications will be needed in particular to refine the tryptophane parameters.

All in all, we hope that the new methodologies presented in this work will aid to improve the modelling of membrane and membrane-protein systems at a pseudo-atomistic coarse-grain level, as well as including multi-scale approaches.

Méthodes de simulation multi-échelles pour systèmes biologiques membranaires appliqués aux milieux confinés et à la fusion membranaire

Résumé

Dans cette thèse, nous avons utilisé et développé des approches informatiques pour étudier les systèmes de membranes biologiques. En particulier, l'accent a été mis sur les modèles gros grain ainsi que sur les simulations multi-échelles. Cette stratégie gros grain permet de réduire le nombre de degrés de liberté dans un système par rapport à un modèle traditionnel tout-atome. Cela permet d'étudier des systèmes plus grands ainsi que d'étendre la durée des simulations avec un coût de calcul moindre.

Tout d'abord, nous avons abordé certains aspects structuraux des premières étapes de la fusion membranaire mitochondriale. La dynamique mitochondriale repose sur un équilibre délicat entre fusion et fission, et qui garantit un métabolisme cellulaire normal. Pour l'étude de la fusion mitochondriale, nos travaux se concentrent sur l'approche et l'ancrage des membranes externes mitochondriales. Nous avons utilisé ici un modèle d'homologie de Fzo1, une protéine de la membrane mitochondriale externe des levures, pour étudier sa contribution à la fusion et à l'ancrage membranaire. Pour ce faire, nous avons utilisé des approches gros grain (CG) pour comprendre la dynamique conformationnelle et l'assemblage de ce système à différents niveaux d'oligomérisation et de détail. Nos résultats ont contribué à partager avec la communauté des modèles structurellement rigoureux, qui n'étaient pas disponibles auparavant. De plus, nous avons identifié un complexe tétramère possible en accord avec les informations expérimentales disponibles concernant l'anneau d'amarrage (l'une des premières étapes de la fusion et de la fixation).

Outre l'étude de l'ancrage de Fzo1, nous avons également mis en œuvre une nouvelle méthodologie pour coupler un champ de force gros grain à solvant implicite pour les lipides (Dry Martini) avec une représentation mésoscopique du fluide via l'approche Lattice Boltzmann (LB). Cela a ouvert la possibilité d'étudier des systèmes où les interactions hydrodynamiques sont un élément clé. De plus, nous avons poursuivi le développement d'un champ de force protéique CG (OPEP) en solvant explicite, développé précédemment dans notre laboratoire, pour inclure également les lipides.

Grâce à ce couplage, nous pourrions modéliser les changements conformationnels des protéines membranaires. Une première version de ce couplage entre modèles lipidique et protéique a été paramétrée et testée. Nos résultats indiquent que les peptides transmembranaires modélisés sont stables dans un environnement membranaire. Toutefois, d'autres modifications seront nécessaires, en particulier pour affiner les paramètres du tryptophane.

Dans l'ensemble, nous espérons que les nouvelles méthodologies présentées dans ces travaux contribueront à améliorer la modélisation des systèmes membranaires et de systèmes membrane-protéines à un niveau gros grain pseudo-atomique, ainsi qu'à inclure des approches à plusieurs échelles.