

### **Résumé**

La simulation moléculaire est un outil couramment utilisé pour l'étude des molécules du vivant. Cependant, la récente augmentation massive de données nécessite des approches innovantes de modélisation moléculaire.

La première partie porte sur l'étude, par simulation de dynamique moléculaire, des protéines SNARE, impliquées dans la fusion membranaire. Ces protéines forment une tresse de quatre hélices- $\alpha$  qui s'insère dans les membranes à fusionner. Le modèle simulé comporte la tresse, deux patchs de membrane et du solvant, pour un total de 400 000 atomes. Six simulations de 100 ns ont été effectuées afin d'étudier la capacité du complexe à déformer les membranes pour les rapprocher et initier la fusion. Cette étude a mis en avant l'extrême stabilité du complexe et la robustesse de l'ancrage des domaines transmembranaires qui permettent de maintenir des courbures importantes sur les membranes. D'autre part, l'analyse des interactions impliquant des ions calcium a montré que ces derniers renforcent les contacts entre les protéines et les lipides.

Afin de faciliter la construction et l'analyse de systèmes de grande taille tels que le complexe SNARE, un programme de simulation interactive a été conçu. Il permet de visualiser une simulation en cours et d'interagir avec le modèle pour le déformer et réaliser des assemblages de façon intuitive. Afin de pouvoir interagir avec des millions de particules, une méthode de visualisation très performante a été développée. Un prototype de programme de visualisation moléculaire a également été développé, dans le but d'explorer les facilités de développement offertes par un moteur de jeu vidéo conçu pour le grand public.

### **Abstract**

Molecular simulation is now a routine technique to investigate life molecules structure and dynamics. However, the recent massive amount of experimental data and the more and more elaborate theoretical molecular descriptions create a need for new computer-aided approaches.

The first part of this thesis describes the study of the SNARE proteins by molecular dynamics simulations. These proteins are the main actor of membrane fusion. They form a bundle of four  $\alpha$ -helices inserted into the two membranes about to fuse. The simulated model consists in the SNRE bundle, two lipids membranes, solvent molecules, for a total of 400,000 atoms. Six simulations of 100 ns have been run in order to study the membrane deformation properties of the complex that help connecting the membranes and initiating fusion. This study shows that the extreme stability of the bundle and the strong anchoring of the transmembrane domains maintain significant membranes curvatures along the 100 ns of simulation. Furthermore, an analysis of calcium ions interactions showed that they can mediate protein-lipid binding, revealing a new role for the charged amino acids on the bundle's surface.

To ease building and analyzing huge systems as the SNARE complex, innovative simulation methods have been investigated in a second part. A program

dedicated to interactive simulation has been conceived. It allows direct visualization and interaction with a running simulation, in order to intuitively deform and dock biomolecules. To be able to visualize millions of particles in real time, an efficient visualization method has been developed. We also report the creation of a molecular visualization software prototype, a proof of concept for facilitated development through the use of a game engine designed for a broad audience.