

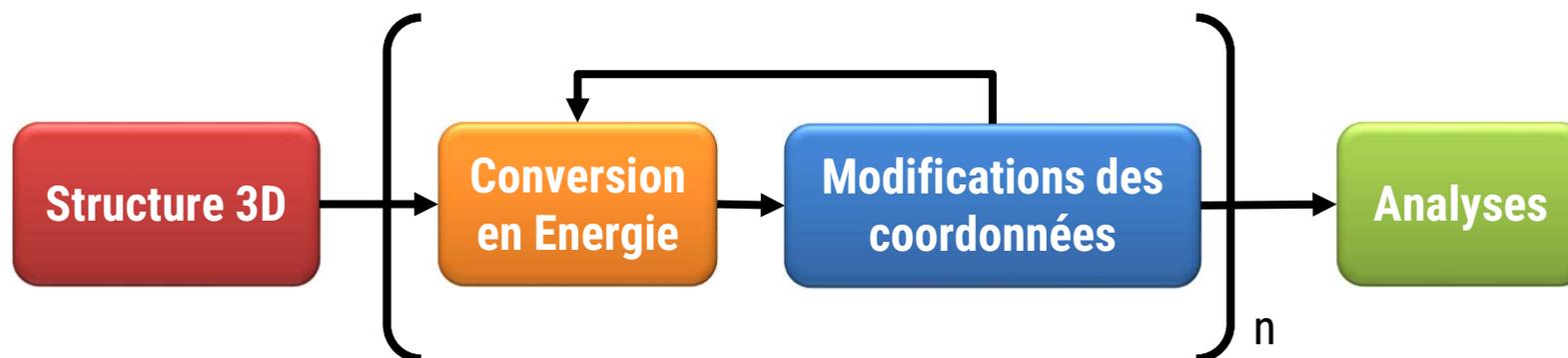
Modélisation moléculaire de biomolécules à l'interface du solide



1. Qu'est-ce que la modélisation moléculaire?
2. La modélisation aux interfaces.
3. Trois petits exemples
 - a) Modélisation d'un greffage de nanoparticule
 - b) Etude d'un polymère à empreinte moléculaire
 - c) Adsorption d'un peptide sur 3 types de surface
4. Conclusions et perspectives
5. Remerciements

C'est quoi la modélisation moléculaire?

Un ensemble de techniques pour modéliser ou simuler le comportement de molécules.



- Conversion en énergie : QM ou MM. Pour les biomolécules, MM (champ de forces).
- Modifications des coordonnées : minimisation, dynamique moléculaire (MD)...

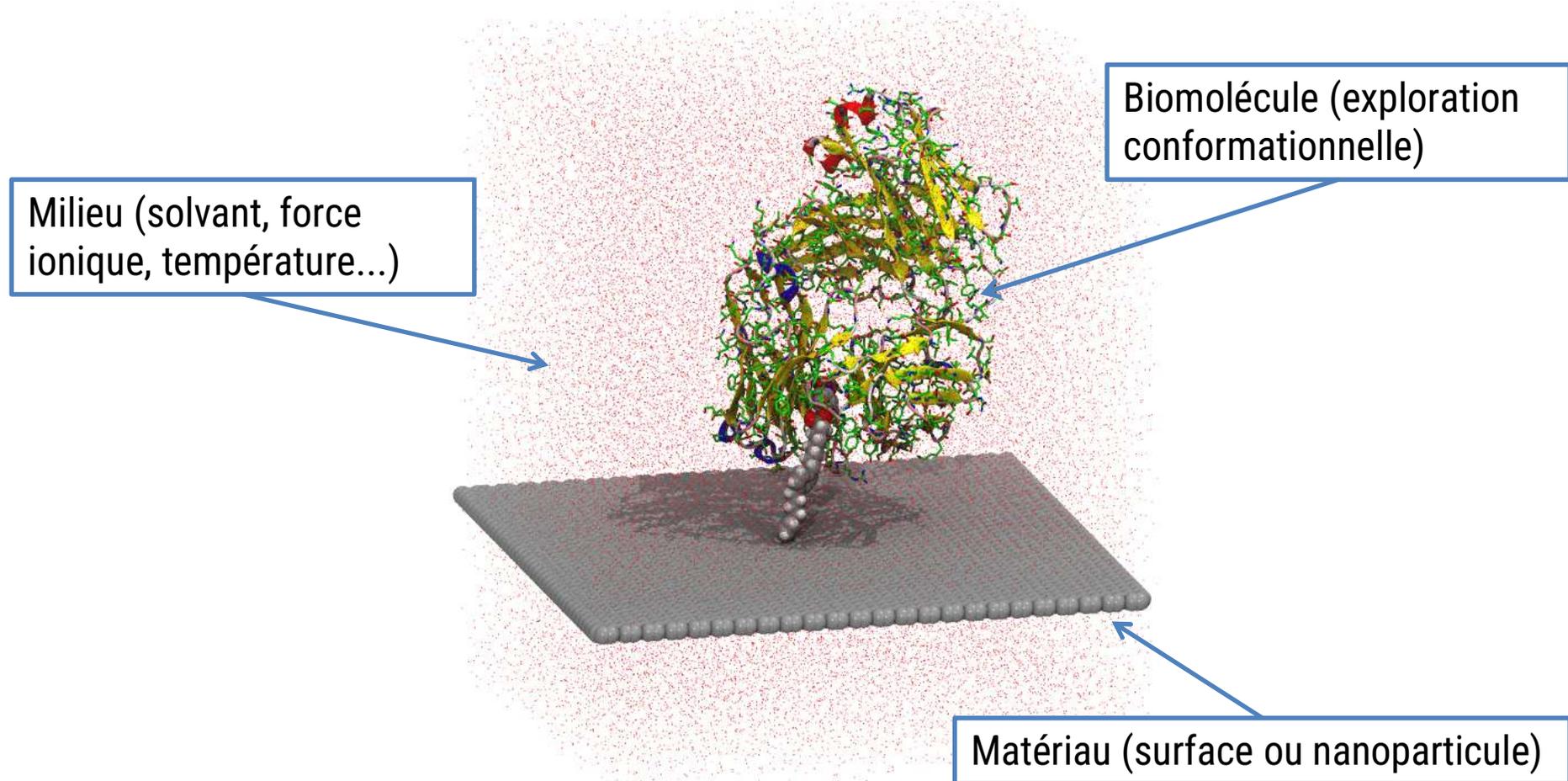
Classiquement la modélisation des biomolécules poursuit 2 objectifs : Comprendre la fonction biologique et concevoir des "médicaments" (drug-design).

Pour les biomolécules isolées (protéines, acides nucléiques) de nombreuses informations expérimentales sont disponibles (RX, RMN) avec une très bonne précision.

2. La modélisation aux interfaces?

Dans le contexte de biomolécules à l'interface du solide il y a peu de données expérimentales précises.

Apport de la modélisation moléculaire = avoir une vision à l'échelle atomique des objets.



1. *Biosensors and Bioelectronics* 2018 (113), 32–38.

2. La modélisation aux interfaces?

Matériau :

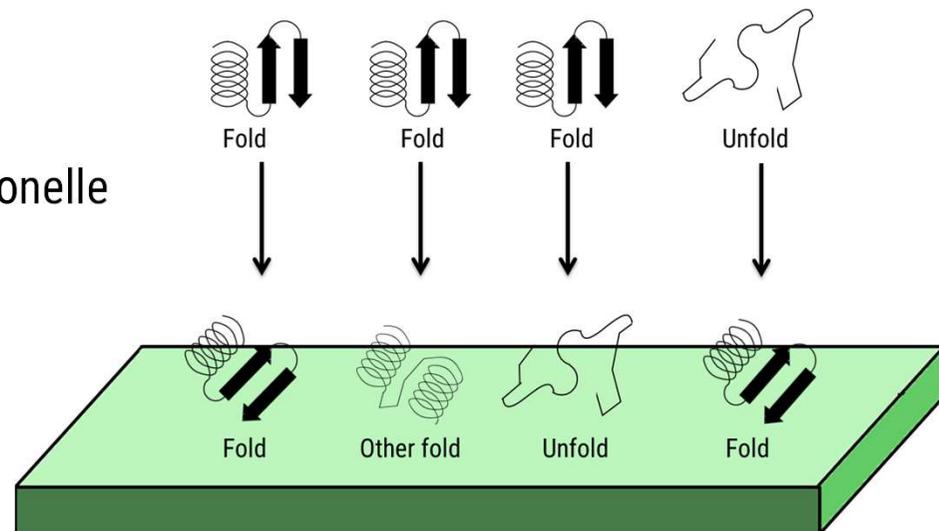
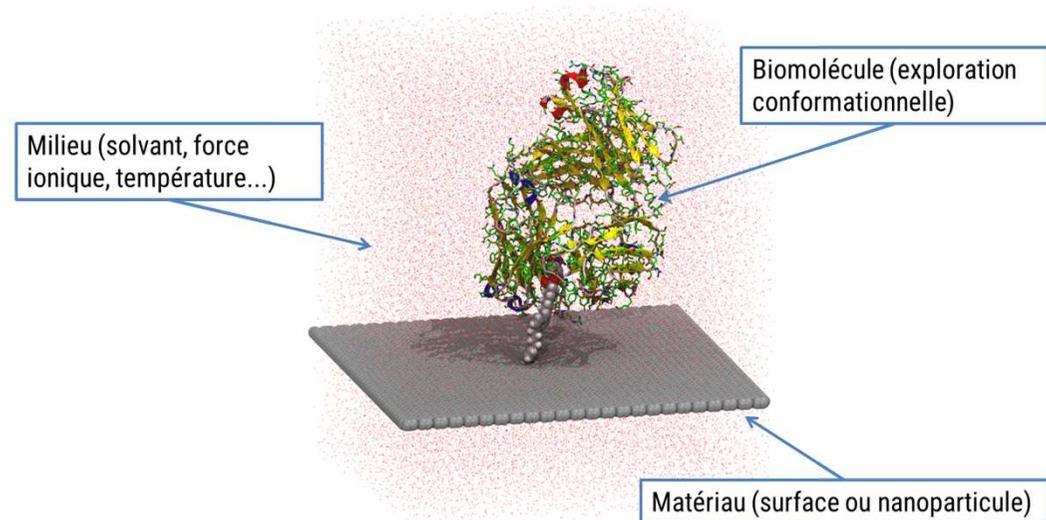
- Inorganique (peu de paramètres)
- Organique (souvent amorphe)
- Surface ou nanoparticules

Milieu :

- Solvant (eau)
- Force ionique, température, pH
- Conditions périodiques

Biomolécule :

- Objet plastique = Exploration conformationnelle
- Influence de l'orientation de départ
- Comportement à la surface

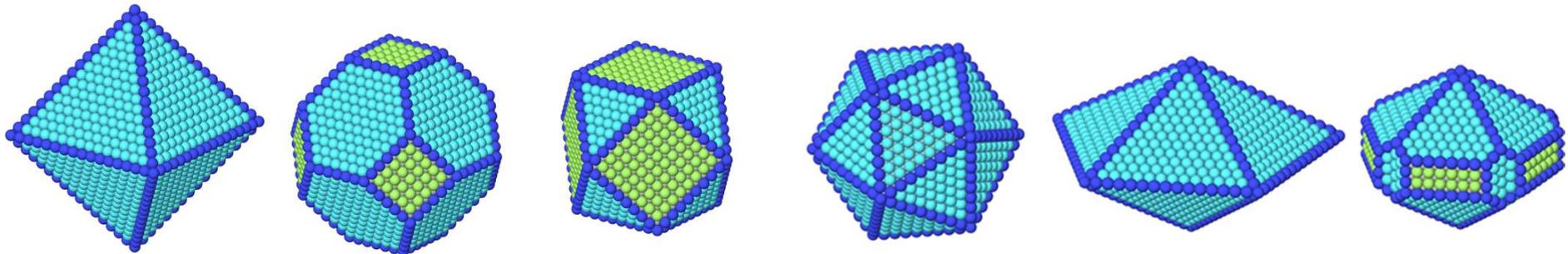


Objectif : immobiliser la protéine TRAIL (Tumor necrosis factor Related Apoptosis-Inducing Ligand) sur une nanoparticule de maghémite pour créer un nanovecteur.

TRAIL : une cytokine capable d'induire l'apoptose en se liant au récepteur DR4 (death receptor 4).

Géométrie d'une nanoparticule?

Un Cristal (polyèdre) qui cherche à minimiser son énergie libre de surface (Wulff*).



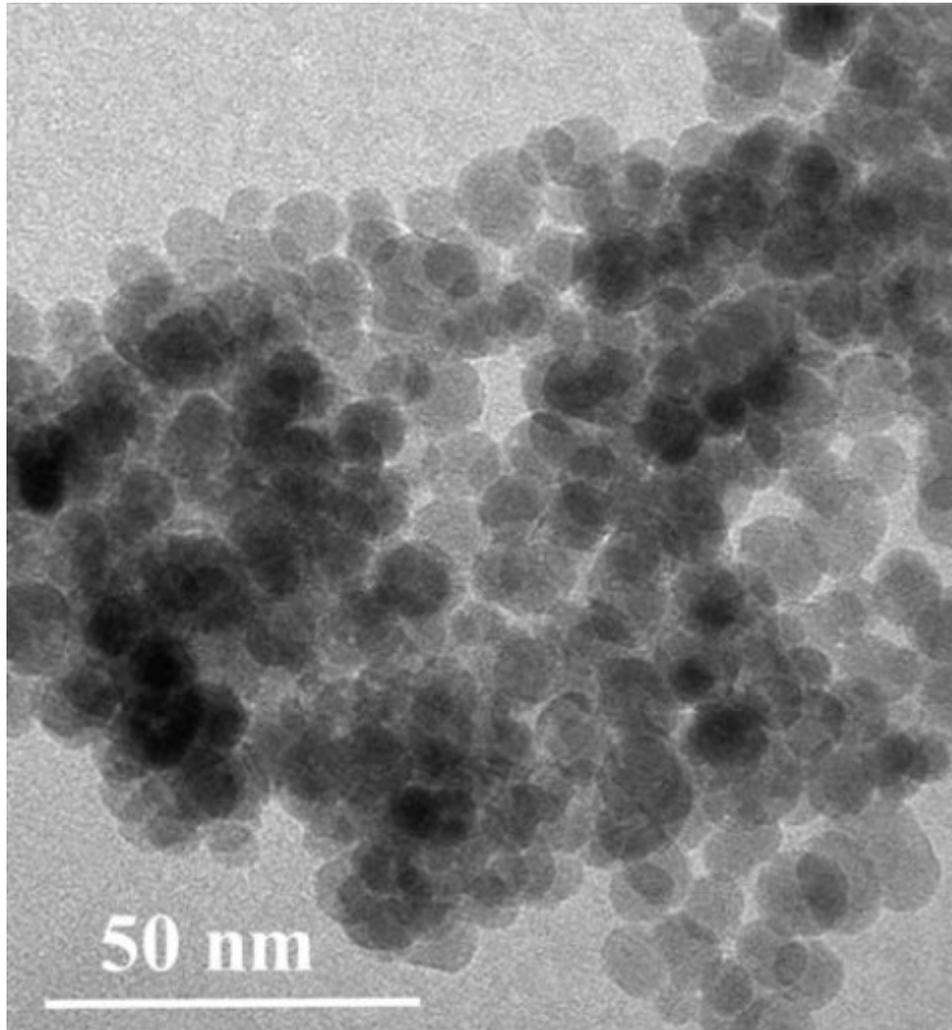
Il s'agit d'un modèle. Pour la maghémite difficile de déterminer les énergies libres de surfaces.

*Beilstein J. Nanotechnol. 2015, 6, 361–368

3. Trois petits exemples

a) Modélisation d'un greffage de nanoparticule

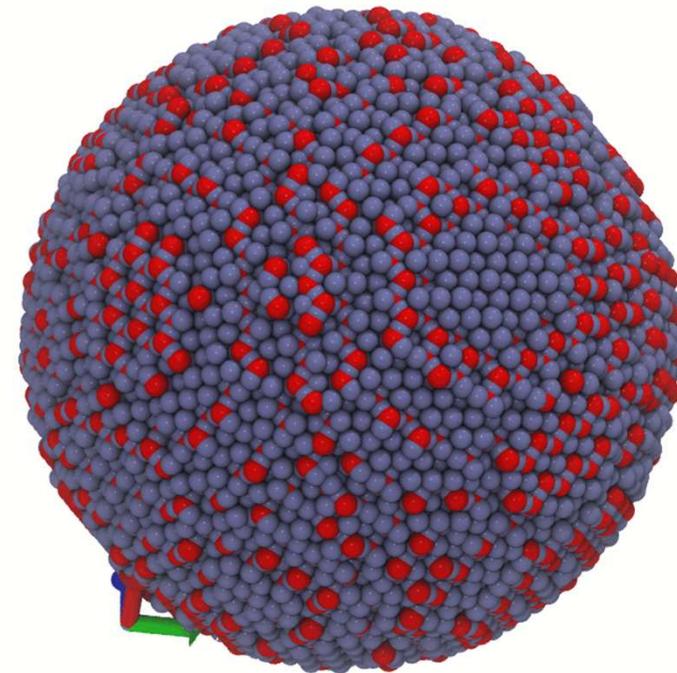
Immobiliser la protéine TRAIL sur une nanoparticule de maghémite.



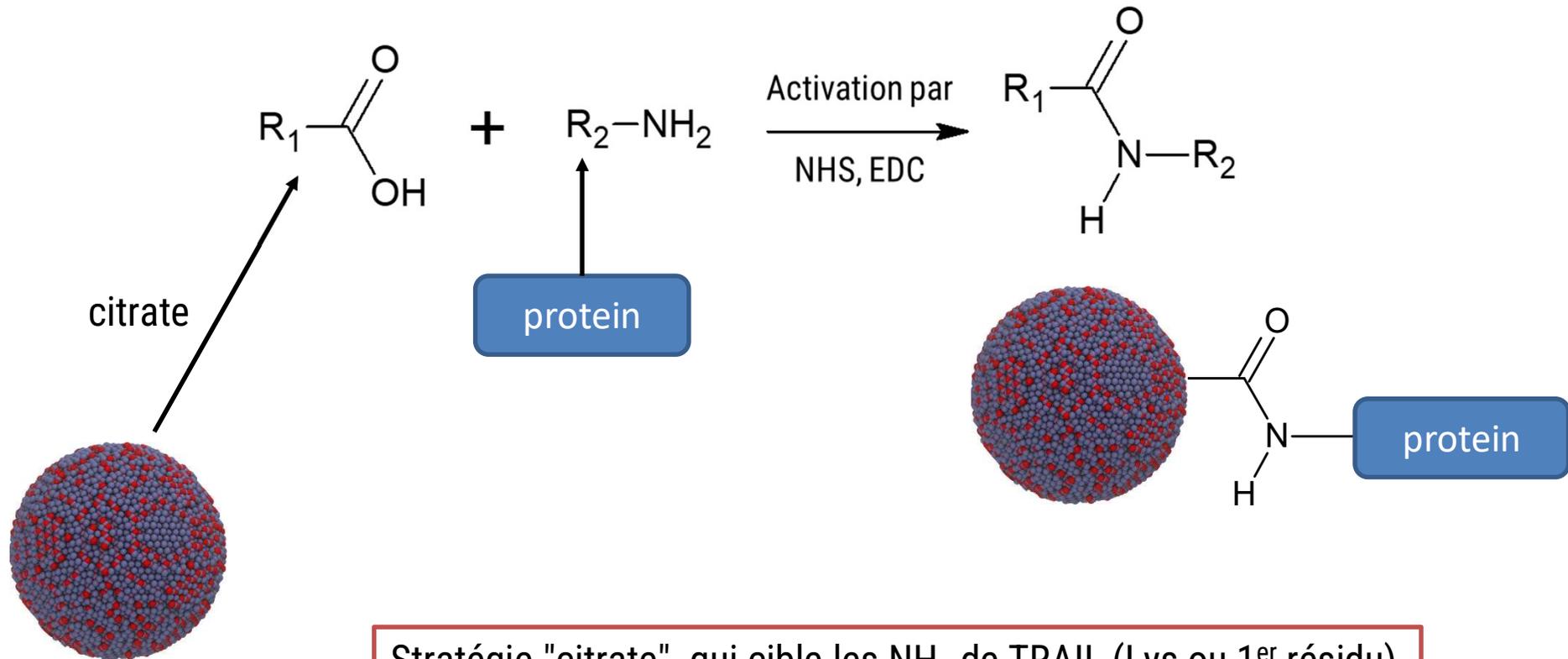
Synthèse polyol de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Cliché TEM.

Nanoparticules d'aspect sphérique (≈ 10 nm)

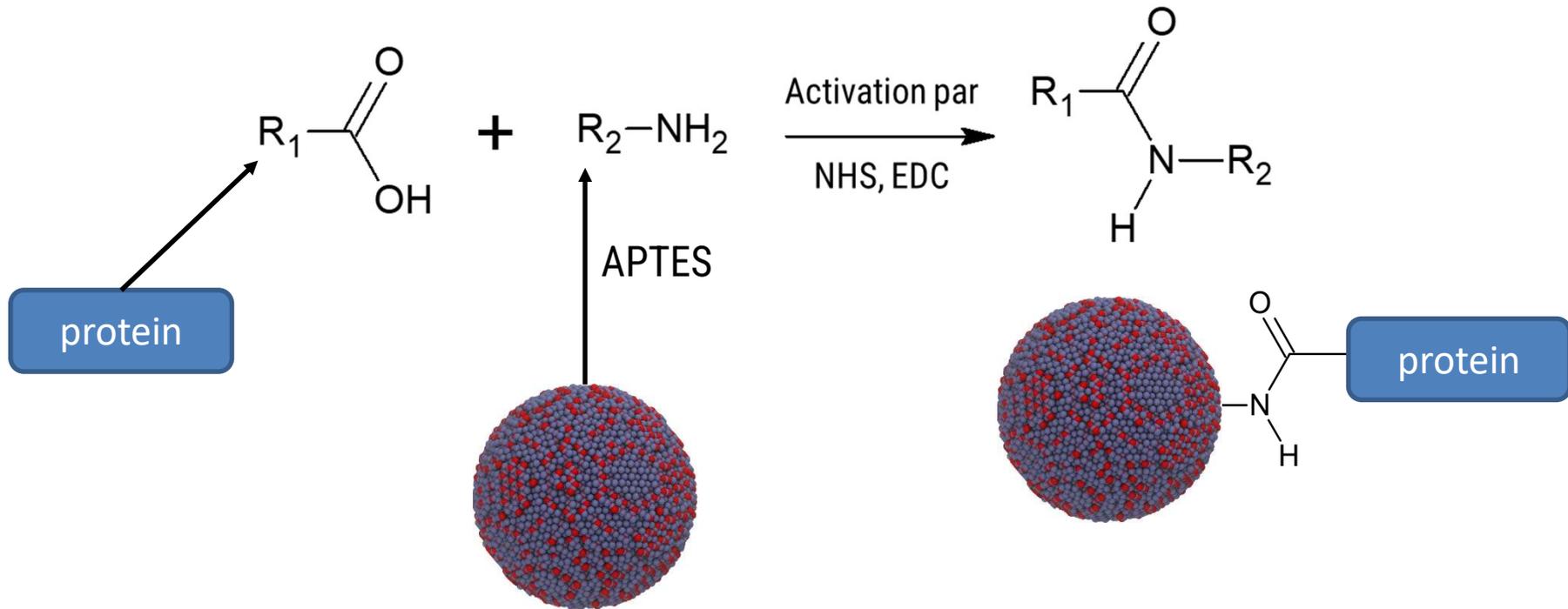
Donc : construction d'une sphère de 10 nm de diamètre.



Greffage de TRAIL par 2 stratégies différentes : Citrate ou APTES (3 Aminopropyltriéthoxysilane).

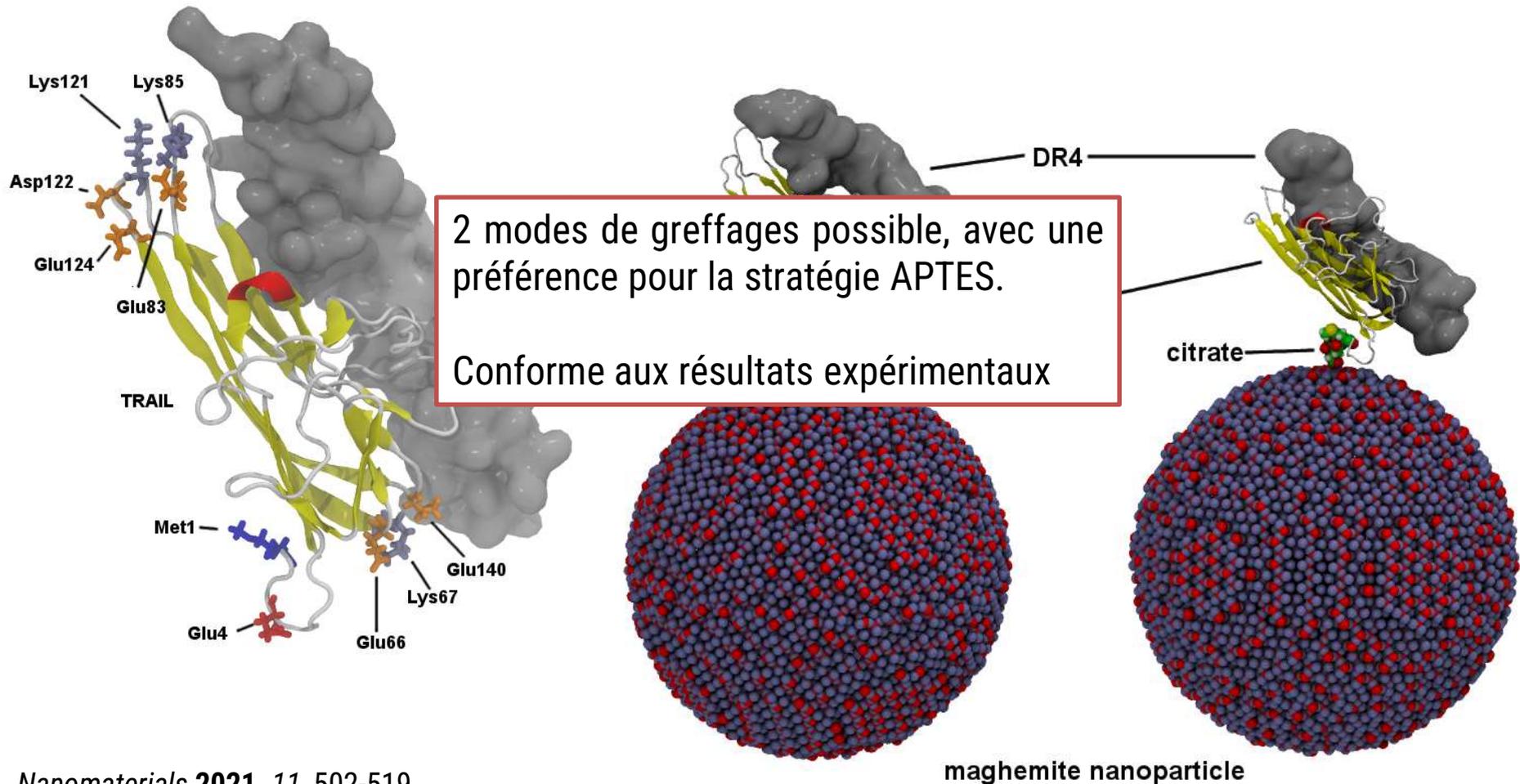


Greffage de TRAIL par 2 stratégies différentes : Citrate ou APTES (3 Aminopropyltriethoxysilane).



Stratégie "APTES" qui cible les COOH de TRAIL (Asp, Glu ou dernier résidu)

Greffage de TRAIL par 2 stratégies différentes : Citrate ou APTES (3 Aminopropyltriéthoxysilane).
 Quelle stratégie permet de conserver l'interaction avec le récepteur DR4 (Death Receptor 4)?

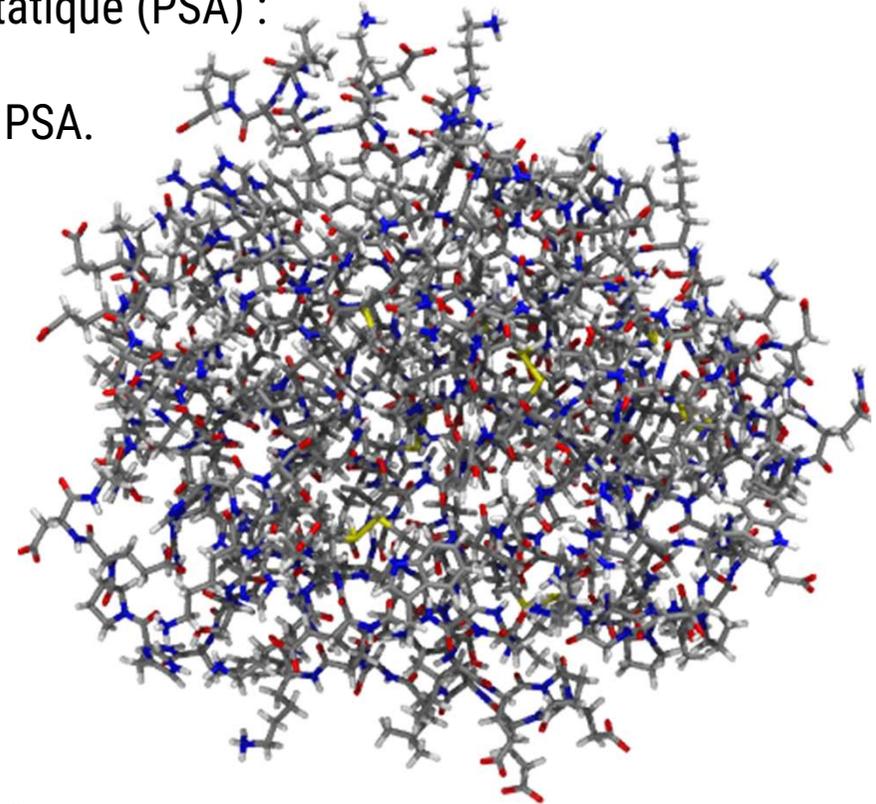
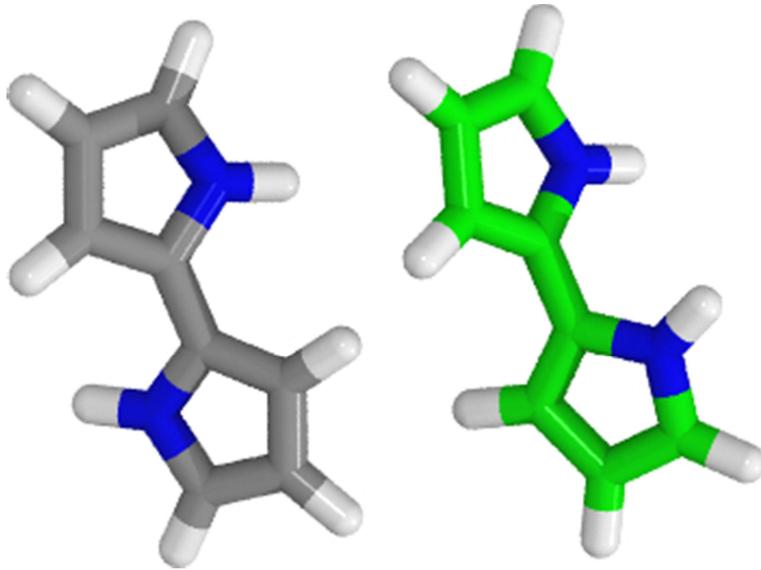


Nanomaterials **2021**, *11*, 502-519

Exemple d'un polymère à empreinte à l'antigène prostatique (PSA) :

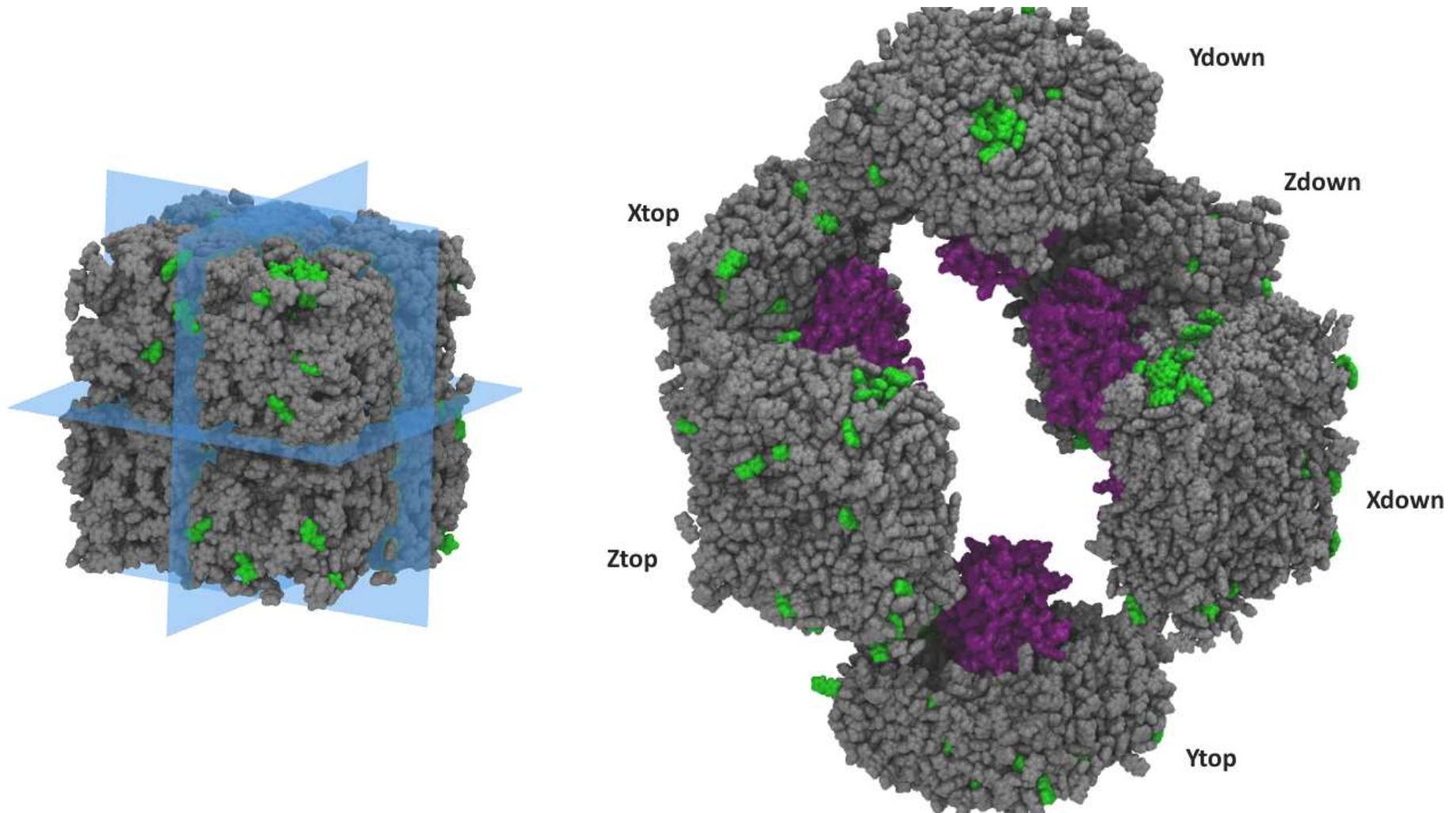
Objectif : faire un capteur.

Polymère de poly-pyrrole (PPy) construit autour de la PSA.



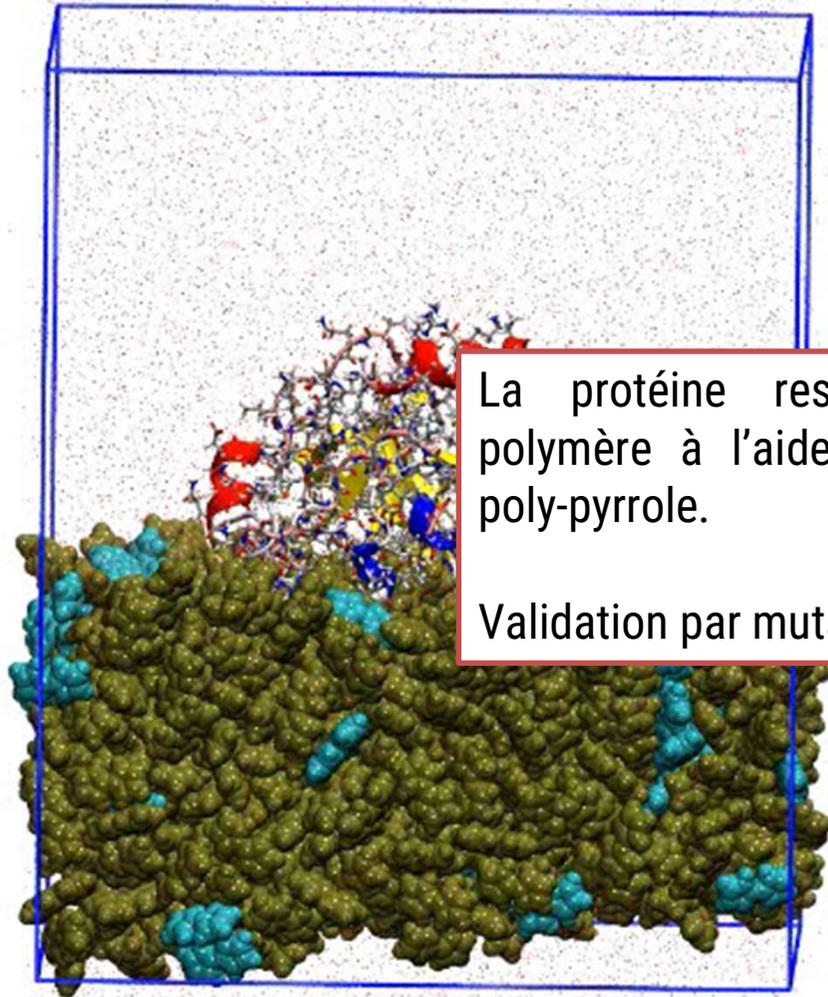
- ❑ Expérimentalement densité du polymère : 1.5 g/cm³
- ❑ Détermination du volume optimal : 449,55 nm³
- ❑ Energie QM (DFT) des conformères *cis* et *trans*. $\Delta E = 1,44$ kcal/mol
- ❑ Application d'une statistique de Boltzmann : il faut 2283 conformères *trans* et 226 *cis*.

Exemple d'un polymère à empreinte à l'antigène prostatique (PSA)



3. Trois petits exemples

b) Etude d'un polymère à empreinte

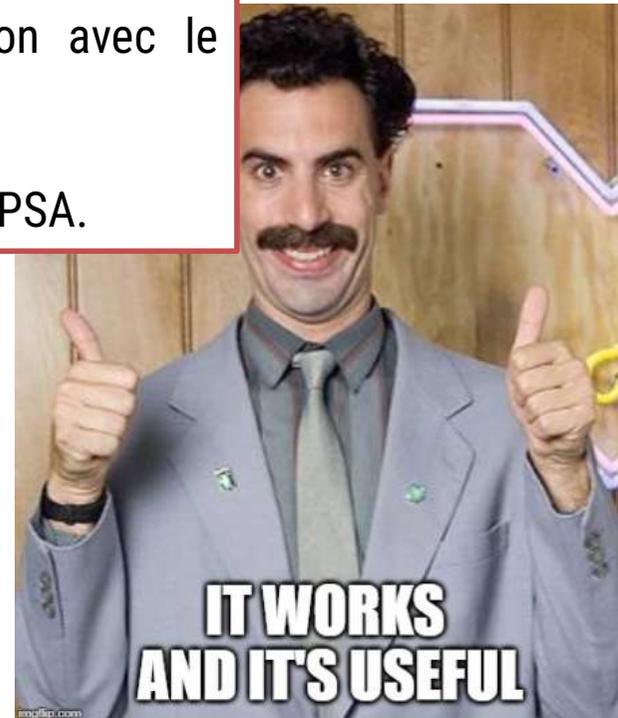


La protéine reste insérée dans le polymère à l'aide d'interaction avec le poly-pyrrole.

Validation par mutagenèse de PSA.

Pour les 6 orientations :

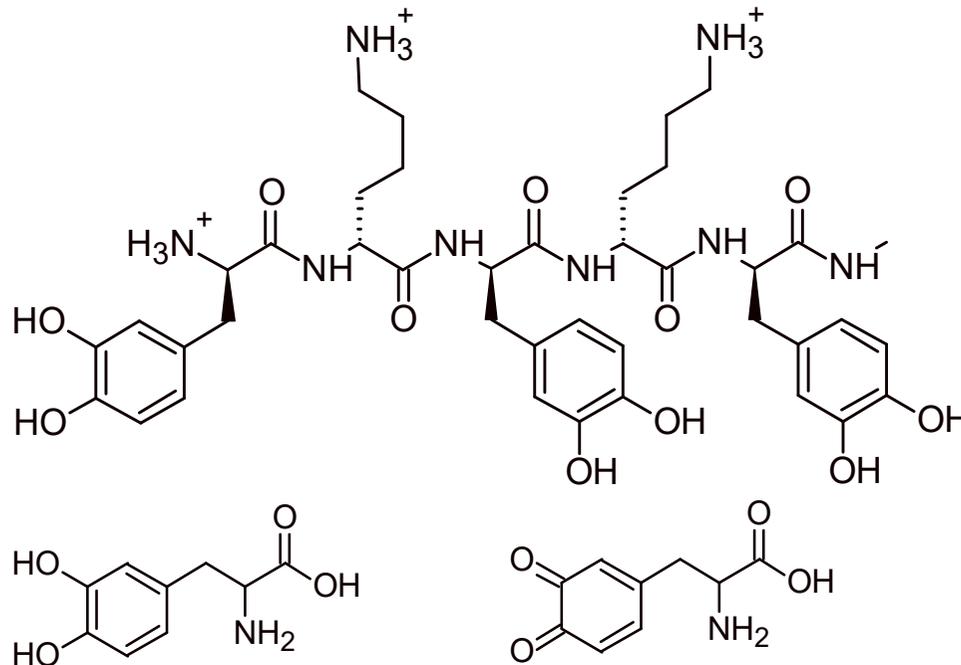
- ❖ Ajout de l'eau et ions
- ❖ Dynamique Moléculaire pour 100 ns
- ❖ Détermination de l'orientation la plus stable
- ❖ Analyse des résidus en interaction avec le MIP



1. *Biosensor & Bioelectronics* 2020 (151) 111978-

Dr. Florent Barbault, ITODYS CNRS UMR 7086

Séquence d'accroche bioinspirée : (DOPA)-K-(DOPA)-K-(DOPA) mime de mefp5^[1-3]



État réduit (catéchol) ou Etat oxydé (quinone)



Etude expérimentale (Philippe Laval, Strasbourg)

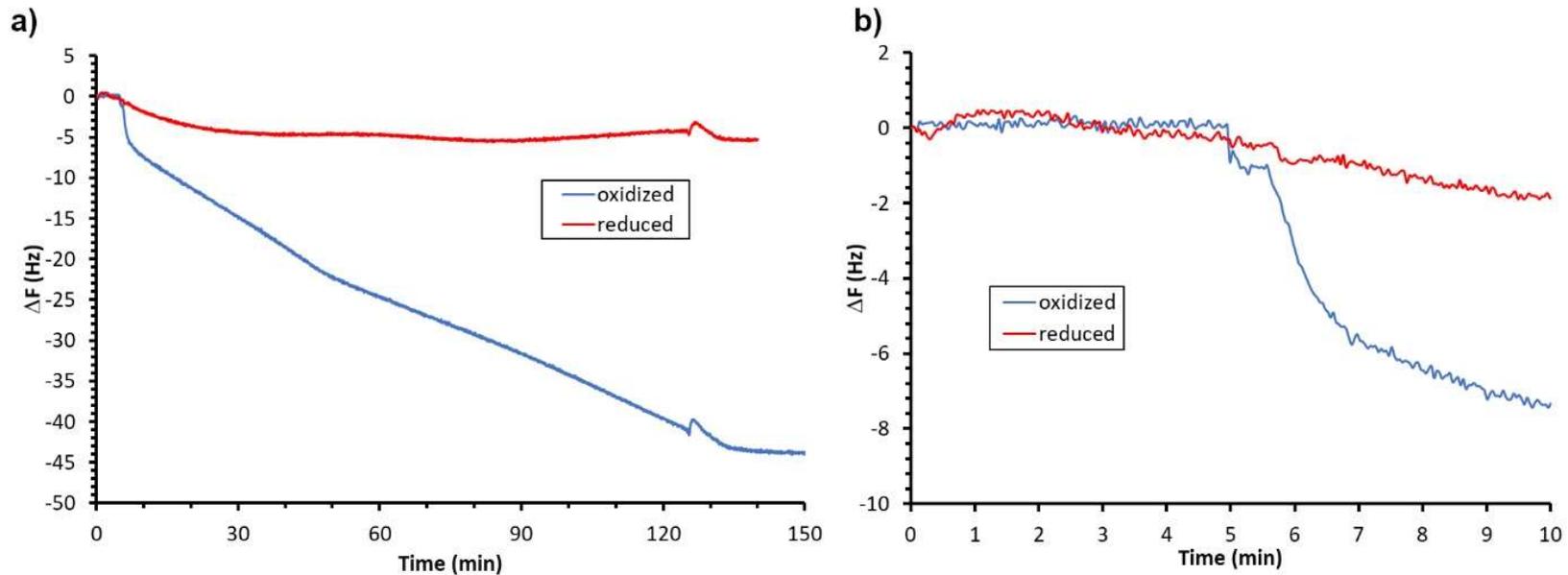


- Quel est le mécanisme d'adsorption?
- Quelle est l'influence du type de surface Or, TiO₂ et SiO₂?
- Quel est l'effet de l'oxydation?

Dr. Florent Barbault, ITODYS CNRS UMR 7086

Etude expérimentale (Philippe Laval, Strasbourg)

Dépôt de peptides, réduit ou oxydé (NaIO_4) suivi par microbalance à quartz.



Trois comportements :

- Pour l'or : très bonne adsorption des peptides. La forme oxydée s'adsorbe mieux.
- Pour TiO_2 : moins bonne adhésion que l'or. On retrouve la même différence d'adhésion en faveur pour la forme oxydée.
- Pour SiO_2 : bien moins bonne adhésion, difficile de distinguer quel état d'oxydation adsorbe le mieux.

Séquence protéique à étudier : **(DOPA)K(DOPA)K(DOPA)**

Méthodes : dynamique moléculaire (MD) en condition périodique. Logiciel AMBER.

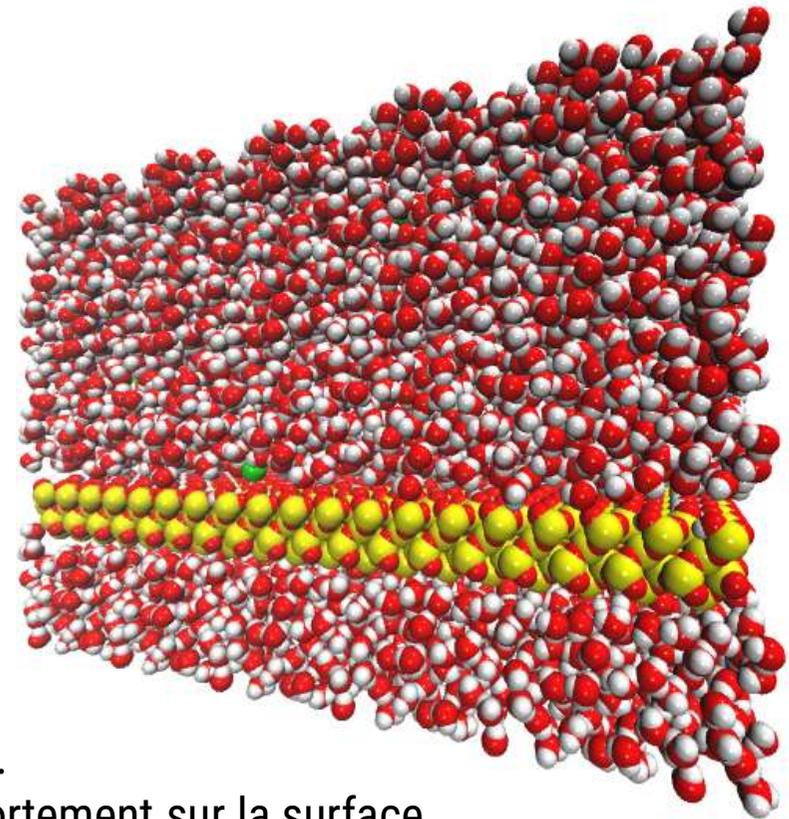
Protocole général :

- Peptides à ~ 30 Å au dessus de la surface.
- Ajout des ions Na^+ et Cl^- (150 mM)
- Ajout de l'eau.
- Equilibration des systèmes à 300 K
- MD en NVT (500 ns) avec plusieurs répliques

Visuellement :

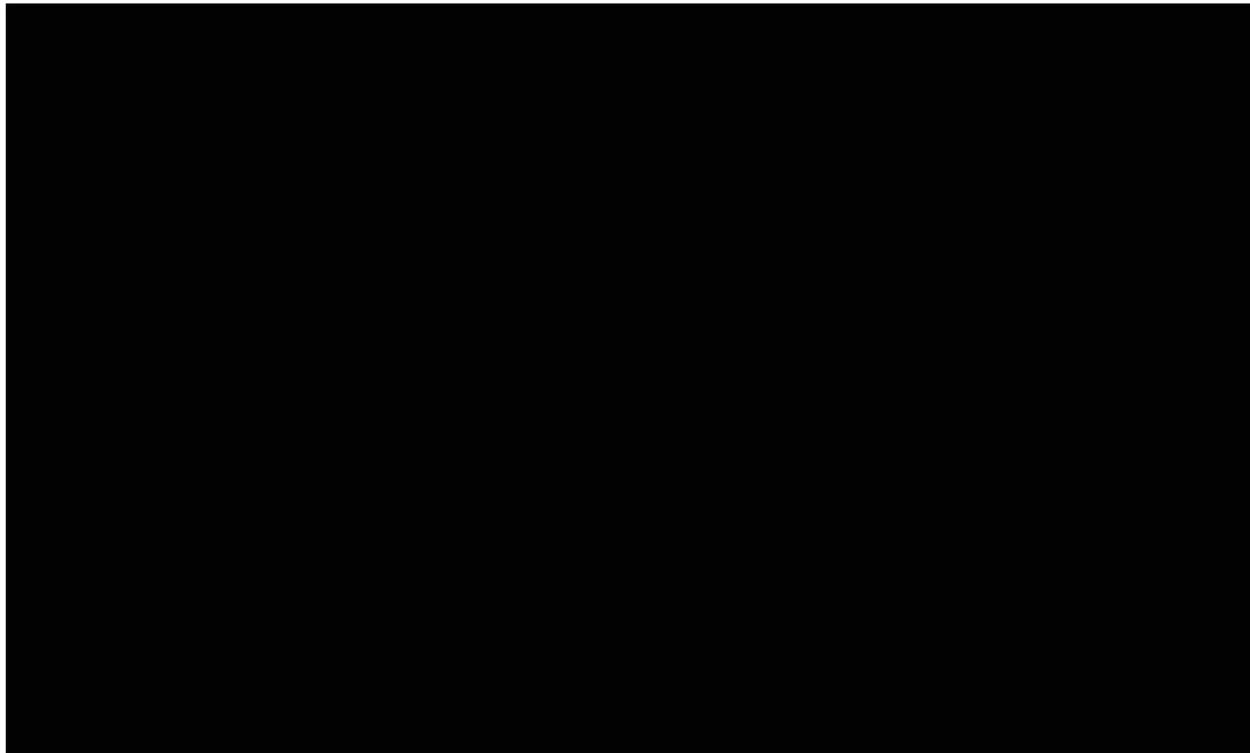
- Toujours adsorption.
- L'adsorption semble plus forte sur l'or que sur SiO_2 .
- Or et TiO_2 : l'état oxydé semble "se coucher" plus fortement sur la surface.

En accord avec les expériences.



Pour l'or, processus en plusieurs étapes :

- Approche du peptide vers la surface autour de la zone de première solvation
- Structure "de glace" de la 1^{ère} couche de solvation, expérimentalement démontré^[1]
- Interaction via le déplacement de molécules d'eaux à l'interface or/eau^[2-4]



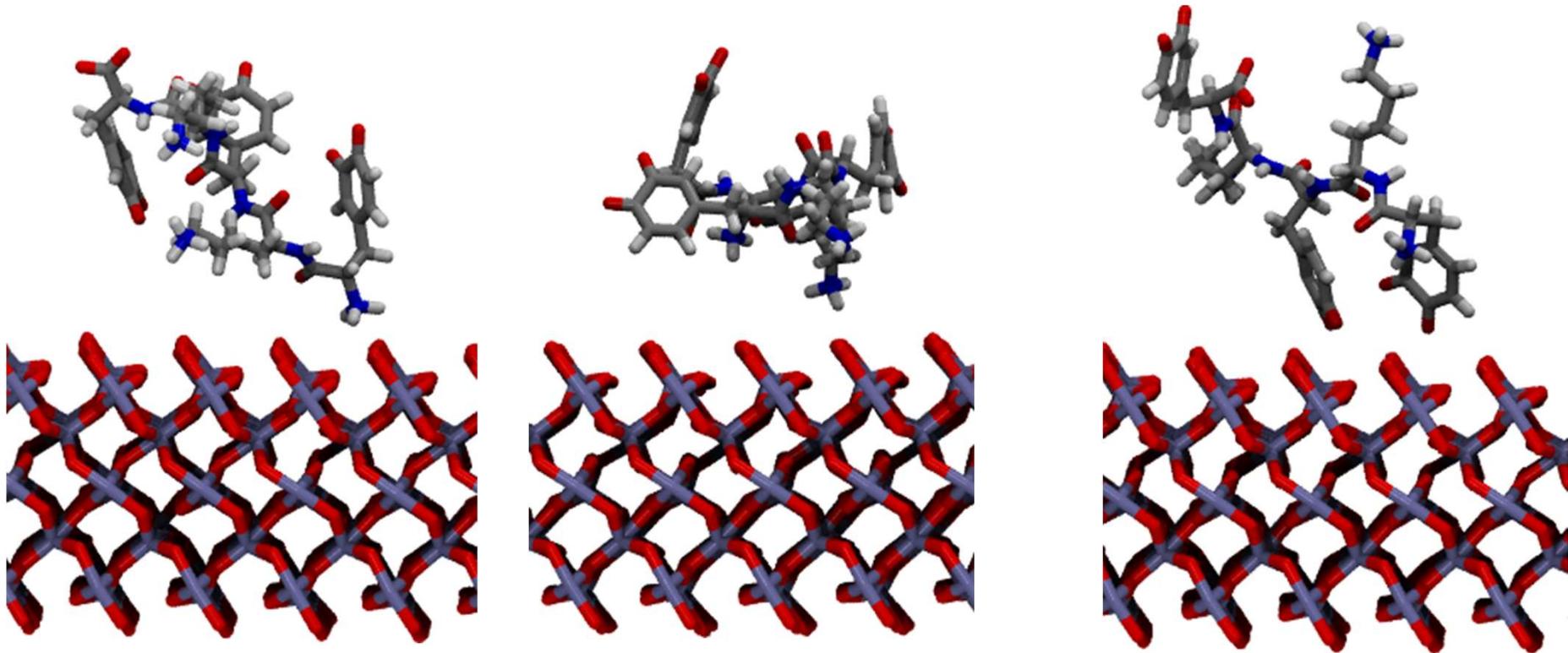
1. Joonyeong K.; Gibum K.; Cremer P.S. *Langmuir* **2001**, 17 (23), 7255-60
2. Wright, L. B.; Palafox-Hernandez, J. P.; Rodger, P. M.; Corni, S.; Walsh, T. R. *Chem. Sci.* **2015**, 6 (9), 5204–5214.
3. Di Felice, R.; Corni, S. *J. Phys. Chem. Lett.* **2011**, 2 (13), 1510–1519.
4. Notman, R.; Walsh, T. R. *Langmuir* **2009**, 25 (3), 1638–1644.

Dr. Florent Barbault, ITODYS CNRS UMR 7086

3. Trois petits exemples

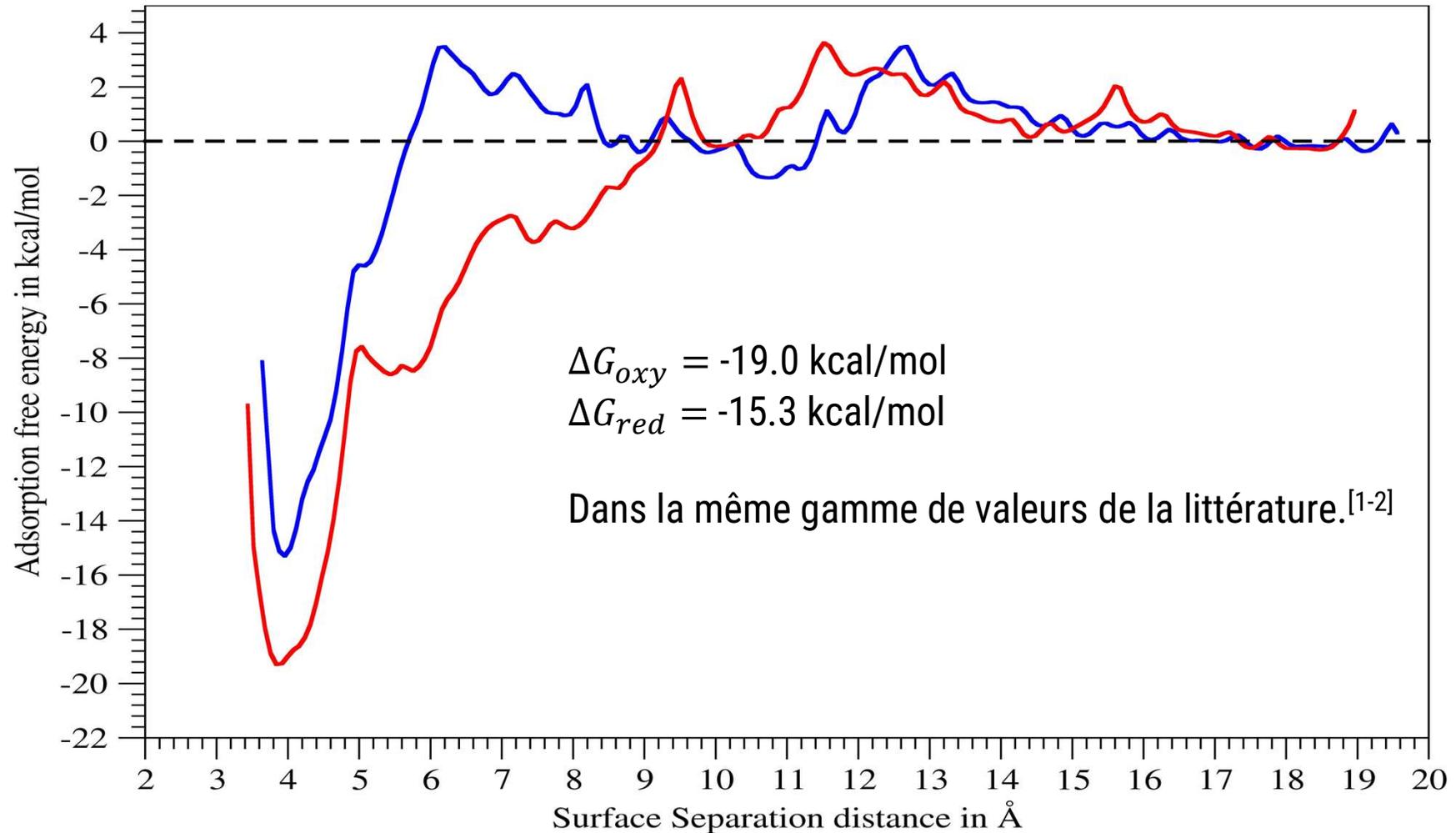
c) Adsorption d'un peptide sur 3 types de surface

- Sur TiO_2 (rutile), la présence des oxygènes génère plusieurs possibilités d'accroches pour les lysines. La charge du titane permet l'approche des oxygènes aromatiques.



- Pour SiO_2 (quartz α), même phénomène avec un plus un rôle de donneur de liaison hydrogène pour les silanols de surface.

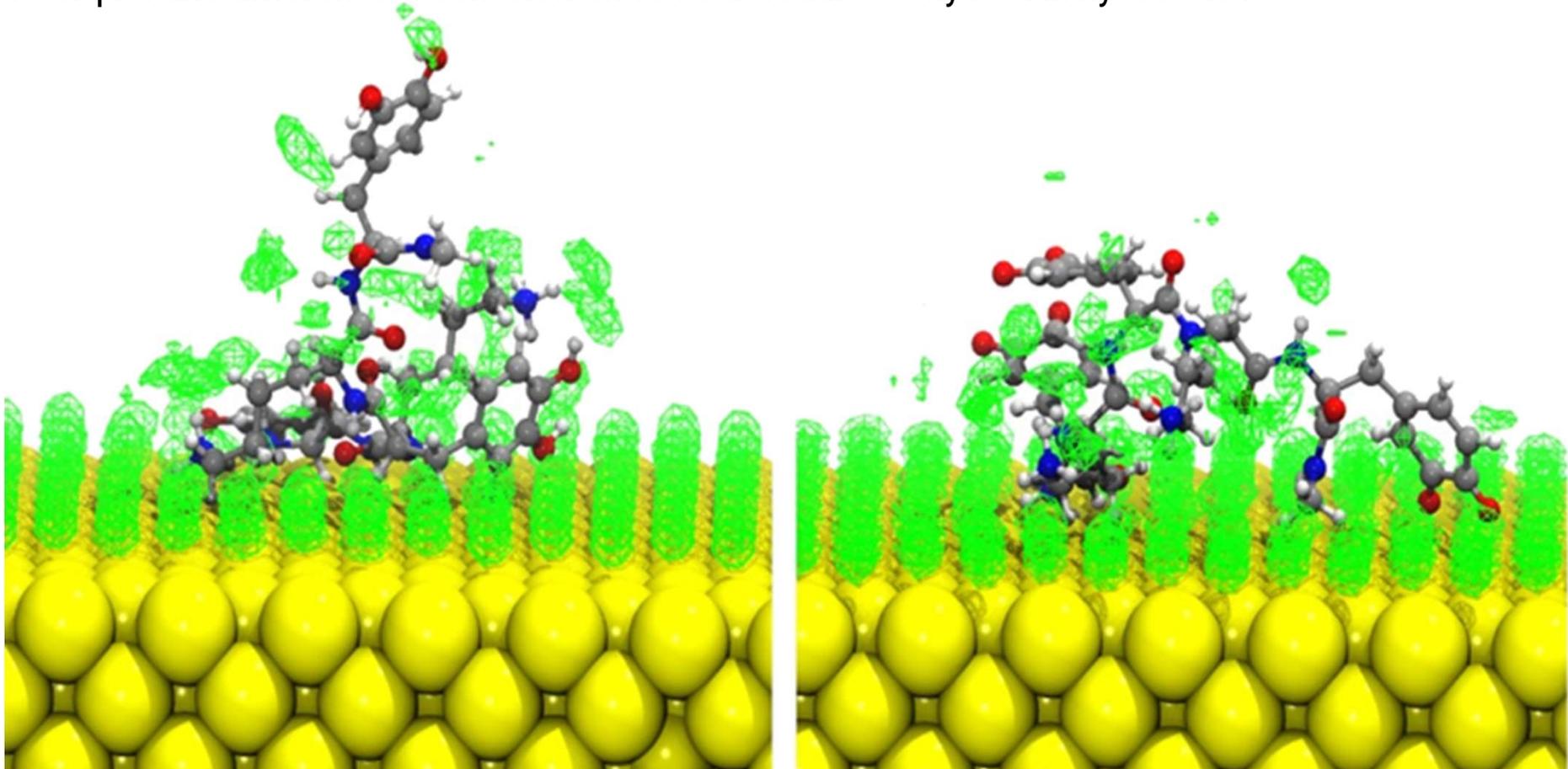
Il faut quantifier! Détermination du ΔG par Umbrella-Sampling (supercalculateur).



1. Hoefling, M.; Iori, F.; Corni, S.; Gottschalk, K.-E. *Langmuir* **2010**, 26 (11), 8347–8351.
2. Wang, F.; Stuart, S. J.; Latour, R. A. *Biointerphases* **2008**, 3 (1), 9–18.

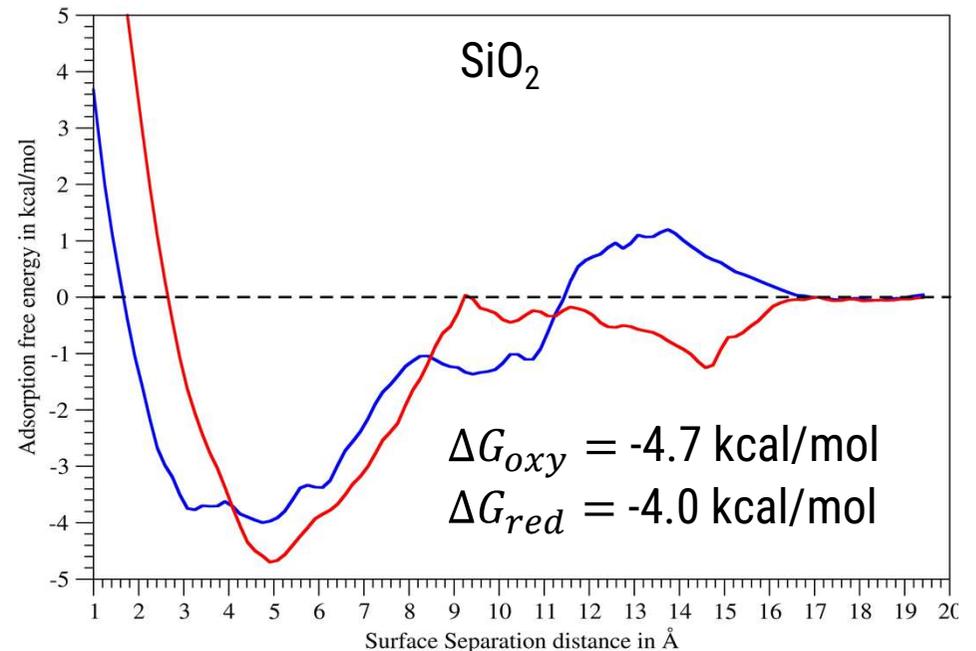
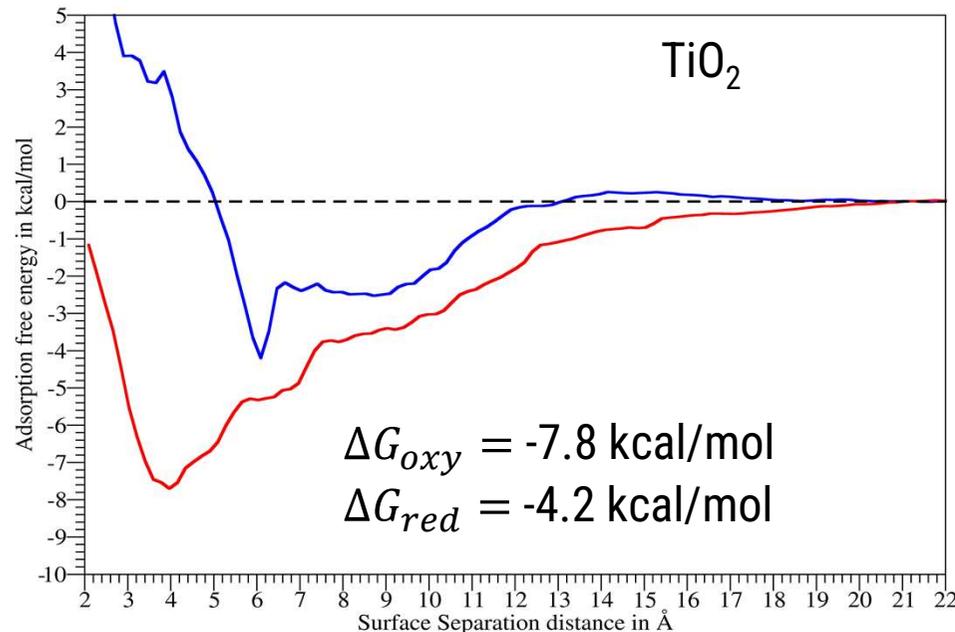
Dr. Florent Barbault, ITODYS CNRS UMR 7086

Pourquoi une différence d'adhésion entre l'état réduit et oxydé? Analyses GIST

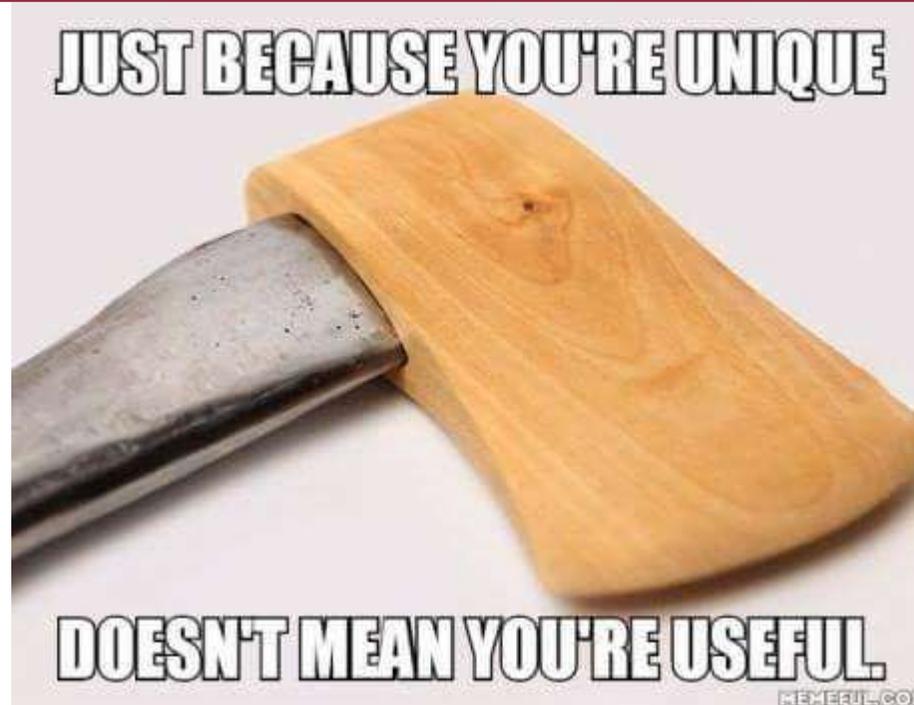


L'eau est organisée très spécifiquement à l'interface. Le catechol, plus hydrophile que la quinone, déplace moins facilement les molécules d'eaux de l'interface or/eau.

PMF de la séquence d'accroche sur TiO_2 et sur SiO_2 (quartz α):



- On retrouve l'ensemble des résultats expérimentaux
- Les différences d'adhésions entre surfaces s'expliquent par les variations d'affinités (vdw).
- Pas d'interaction spécifique sur SiO_2 : trop de points d'ancrages possible avec la surface.
- Pour le TiO_2 et surtout l'or, la meilleure adhésion de la forme quinone s'explique par l'entropie de désolvatation.



Modélisation à l'interface débute, peu de protocole réellement robuste.

- Nécessite très généralement de réaliser des paramétrisations.
- Besoin de faire des allers/retours expérience/théorie.
- De nombreuses techniques doivent être testées et adaptées aux surfaces (CG, GAMD...)
- Modélisation de la toxicité (besoin fort, approche QSAR)
- Développement d'un logiciel de docking sur surface : logiciel "dock-surf" (en cours)
- Objectif : être utile...

5. Remerciements



le cnam



The CTM Group
@ItodysC

GDR B2I
GDR Bio-ingénierie
des interfaces

