

# MODELISATION DES PROTEINES MEMBRANAIRES

---

## Caractéristiques :

Très difficiles à obtenir expérimentalement  
=> Très peu de structures connues.

# MODELISATION DES PROTEINES MEMBRANAIRES

---

quelques dogmes:

Environnement membranaire limite considérablement  
les possibilités de repliement

- > Hélices structures secondaires les plus probables.
- > Repliement en 2 étapes ( Popot & Engelman)

# ETAPES DE MODELISATION

- Si hélices : modélisation facilitée.
- Approche hiérarchique :
  - Etape 1: Détecter les segments transmembranaires (et surtout leurs limites)
  - Etape 2: Détecter la topologie "Positive-Inside Rule"
  - Etape 3: Déterminer l'assemblage
  - Etape 4: Orienter les hélices
  - Etape 5: Placer l'ensemble des chaînes latérales

# Etape 1: Détection des TM

---

- Approche simple: Profil d'hydropathie
  - Recherche de segments hydrophobes de longueur suffisante ~20-30 résidus
    - Utilisation d'échelle d'hydropathie (Kyte & Doolittle, GES, Engelman ...../)
    - Fenêtre glissante de forme variable : gaussienne, carrée, trapezoidale

- 2 problèmes:
  - Trop : Détection de segments hydrophobes dans des protéines globulaires
  - Pas assez: Existence de segments d'hydropathie faible car appartenant à des canaux

- Approches plus sophistiquées:
  - Méthodes d'apprentissage : préférence des aa à appartenir à un segment TM ou non.
    - Plus précise
    - Mais attention à la base de données. Essentiellement séquence. Pb de l'annotation.
  - SOSUI (*Hirokawa et al, 1998*): utilisation de caractéristiques supplémentaire (charges nettes, longueur, amphiphilie....)
  - TOPPred (Von Heijne , 1992) : utilisation de la topologie en même temps.

## □ Approches sophistiquées (suite)

### □ Prise en compte de l'évolution: Alignement de séquence

#### □ Méthodes d'apprentissage :

Réseau de neurones : PHDHTM ( Rost & Sander 1993)

La plus "précise" à l'époque ! dicit les auteurs.

## □ Approches sophistiquées (suite)

- Exploration des propensions des aa le long du segment transmembranaire (Persson & Argos 1996):  
TMAP
  - Marqueurs d'extrémités des hélices
  - Marqueurs des localisations membranaires  
intérieur **A R C K**  
exterieur **N D G F P W Y V**
  - Marqueurs du segment TM

## □ Approches sophistiquées (suite)

### □ Utilisation de règles grammaticales:

- Méthode basée sur les chaînes de Markov cachée

TMHMM (*Sonnhammer et al 1998, Krogh et al 2001*), *HMMTOP* (*Tusdany & Simon 1998*).

- *MEMSAT* (*Jones & al 1994*)

- *Méthodes d'enfilage avec une matrice de score appropriée.*

# BILAN

- Dans l'ensemble, le nombre d'hélices est "assez" bien reproduit.
- Nbre de résidus dans TM prédits correctement à 86% ( gloups ! /// Be careful) par les meilleures méthodes.
- 70 à 75 % des protéines ont l'ensemble des segments TM prédits correctement
- Topologie :  $\frac{1}{2}$

# BILAN

- Problèmes majeurs :
  - Peptide signal vs TM
  - Distinction Solubles/ Membranaires.
- Quelques Pistes pour améliorer :
  - Consensus de méthodes,
  - amphiphilicité,
  - combiner prédiction de peptide signal et TM.
  - Mise au point de matrices de score protéines membranaires spécifiques.

# ETAPE 2 : TOPOLOGIE

---

A part les méthodes d'apprentissage :

La "Positive-Inside Rule"

( von Heijne)

Les boucles connectant les TM à l'intérieur ont plus de charges positives que les boucles connectant les TM à l'extérieur.

Idée: Prédiction des TM, comptage des + pour chacune des régions => Orientation

Permet aussi d'affiner le nombre de segment

# ETAPE 3: QUI EST PROCHE DE QUI ?

---

- Notion 3D : Aucune méthode
- Hypothèse :
  - les régions de connexion sont assez courtes
  - Pas de croisement des boucles.
- Seule solution : les expériences!
- Quelques tentatives ab initio mais en partant d'une conformation pas trop éloignée de la solution.

# ETAPE 4: Orientation des hélices

---

- Détection des faces des hélices tournées vers l'intérieur et vers l'extérieur.
  - Traitement d'un signal d'asymétrie. Moment d'hydrophobie.
  - Apprentissage sur des bases de données.

# Etape 5: Placement des chaînes latérales.

- Idem par rapport aux protéines solubles: Utilisation de rotamères.
- Possibilité de combiner étape 4 & 5 en effectuant des rotations des hélices, en plaçant les chaînes latérales et en sélectionnant les meilleurs assemblages.

# BILAN

**Table 1** Availability of prediction methods

<i>Method</i>	<i>Server</i>	<i>Program</i>
<b>Helical membrane proteins</b>		
ALOM	<a href="http://psort.nibb.ac.jp/form.html">psort.nibb.ac.jp/form.html</a>	Kenta Nakai: <a href="mailto:knakai@ims.u-tokyo.ac.jp">knakai@ims.u-tokyo.ac.jp</a>
DAS	<a href="http://www.sbc.su.se/~miklos/DAS">www.sbc.su.se/~miklos/DAS</a>	<a href="mailto:miklos@bip.bham.ac.uk">miklos@bip.bham.ac.uk</a>
HMMTOP	<a href="http://www.enzim.hu/hmmtop">www.enzim.hu/hmmtop</a>	Gábor E Tusnády: <a href="mailto:tusi@enzim.hu">tusi@enzim.hu</a>
MEMSAT	<a href="http://www.psipred.net">www.psipred.net</a>	David Jones: <a href="mailto:d.jones@cs.ucl.ac.uk">d.jones@cs.ucl.ac.uk</a>
PKD	<a href="http://fasta.bioch.virginia.edu/fasta/grease.htm">fasta.bioch.virginia.edu/fasta/grease.htm</a>	William Pearson: <a href="mailto:wrp@virginia.edu">wrp@virginia.edu</a>
PHDhtm	<a href="http://eubie.bioe.columbia.edu/predictprotein">eubie.bioe.columbia.edu/predictprotein</a>	Burkhard Rost: <a href="mailto:rost@columbia.edu">rost@columbia.edu</a>
SOSUI	<a href="http://sosui.proteome.bio.tuat.ac.jp/">sosui.proteome.bio.tuat.ac.jp/</a>	Mitaku Group: <a href="mailto:sosui@proteome.bio.tuat.ac.jp">sosui@proteome.bio.tuat.ac.jp</a>
SPLIT	<a href="http://www.mbb.ki.se/tmap/index.html">www.mbb.ki.se/tmap/index.html</a>	Davor Juretic: <a href="mailto:juretic@mapmf.pmfst.hr">juretic@mapmf.pmfst.hr</a>
TMAP	<a href="http://www.mbb.ki.se/tmap/index.html">www.mbb.ki.se/tmap/index.html</a>	Bengt Persson: <a href="mailto:Bengt.Persson@ibp.vxu.se">Bengt.Persson@ibp.vxu.se</a>
TMHMM	<a href="http://www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM-2.0">www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM-2.0</a>	Anders Krogh: <a href="mailto:krogh@cbs.dtu.dk">krogh@cbs.dtu.dk</a>
TMpred	<a href="http://www.ch.embnet.org/software/">www.ch.embnet.org/software/</a>	
TopPred2	<a href="http://bioweb.pasteur.fr/seqanal/interfaces/toppred.html">http://bioweb.pasteur.fr/seqanal/interfaces/toppred.html</a>	Gunnar von Heijne: <a href="mailto:gunnar@dbb.su.se">gunnar@dbb.su.se</a>
WW	<a href="http://blanco.biomol.uci.edu/mpex/">blanco.biomol.uci.edu/mpex/</a>	Stephen White: <a href="mailto:blanco@helium.biomol.uci.edu">blanco@helium.biomol.uci.edu</a>
<b><math>\beta</math>-sheet</b>		
<b>membrane proteins</b>		
$\beta$ -strand predictor		<a href="http://www.biocomp.unibo.it">www.biocomp.unibo.it</a> (upon request)

# Un site très intéressant

---

- [http://blanco.biomol.uci.edu/Membrane\\_Proteins\\_xtal.html](http://blanco.biomol.uci.edu/Membrane_Proteins_xtal.html)