

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **25 septembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur Jackson CROWLEY**

Titre de la thèse : Méthodes de simulation avancées pour la biogenèse des membranes et des gouttelettes lipidiques

Résumé



Les gouttelettes lipidiques (LD) sont des organites responsables du stockage et du métabolisme énergétique. Elles ressemblent à des émulsions huile dans l'eau, avec un noyau de lipides neutres (NL) entouré d'une monocouche de phospholipides (PL) et protéines. La biogenèse des LD commence par la synthèse des NL, qui s'accumulent entre les feuillettes membranaires des tubules du réticulum endoplasmique (RE). Les LD possèdent un lipidome et protéome uniques, essentiels à leur fonction métabolique. Compte tenu de leur rôle dans le métabolisme, l'ER et les LD sont impliqués dans de nombreuses maladies : lipodystrophies, stéatose hépatique, obésité et cancer. Cependant, le mécanisme de biogenèse des LD reste mal compris, en raison des difficultés pour visualiser les premières étapes de formation : les LD naissants sont plus petits que la résolution optique et très fluides. Les simulations de dynamique moléculaire (MD) sont apparues comme un outil utile pour étudier ces systèmes fluides nanométriques, agissant comme un microscope computationnel analysant le mouvement des atomes individuels. Cependant, les simulations souffrent de limitations majeures empêchant des simulations réalistes du bourgeonnement des LD. Premièrement, les simulations MD des bicouches sont réalisées dans des systèmes plats et symétriques avec conditions périodiques, inappropriées pour imiter les tubules ER. Deuxièmement, les simulations MD sont réalisées à l'équilibre, alors que les systèmes biologiques en sont généralement loin. Enfin, le bourgeonnement des LD se produit à des échelles temporelles (minutes) plusieurs ordres de grandeur supérieures à celles accessibles aux simulations MD (microsecondes-millisecondes). Dans cette thèse, j'aborde ces trois limites en développant de nouvelles méthodes pour étudier les formes complexes des membranes et les LD. Le premier chapitre présente une nouvelle méthode de simulation des tubules membranaires avec pores hydrophiles, permettant aux lipides de se répartir entre couches interne et externe selon leur courbure et interactions préférentielles. Cette redistribution permet aux membranes asymétriques de réduire leur contrainte différentielle et

énergie élastique. Le deuxième chapitre développe une méthode hors équilibre, POP-MD, permettant d'ajouter progressivement des molécules dans une simulation MD. Nous l'utilisons pour reproduire le mécanisme complet de biogenèse des LD et explorer les facteurs cruciaux, en simulant de nombreux systèmes tubulaires et variant les emplacements des PL et NL ajoutés. Nous constatons que l'asymétrie des feuillettes, non la taille du noyau, détermine le bourgeonnement des LD. Le chapitre suivant étend considérablement les fonctionnalités de POP-MD. Ces fonctions sont illustrées par plusieurs exemples émulant des processus biologiquement pertinents : biogenèse membranaire avec synthèse lipidique asymétrique, flip-flop lipidique et conduite active de l'asymétrie des feuillettes. Ces processus nécessitent généralement des mécanismes protéiques dédiés et des échelles temporelles hors de portée des simulations MD, mais POP-MD permet une émulation computationnelle accélérée. Les avancées méthodologiques présentées dépassent les limites actuelles des simulations des LD et systèmes membranaires associés, avec de nombreuses implications pour la compréhension des maladies métaboliques.

Mots-clés : Gouttelette Lipidiques, Dynamique Moléculaire, Biophysique des Membranes, Asymétrie des Membranes,