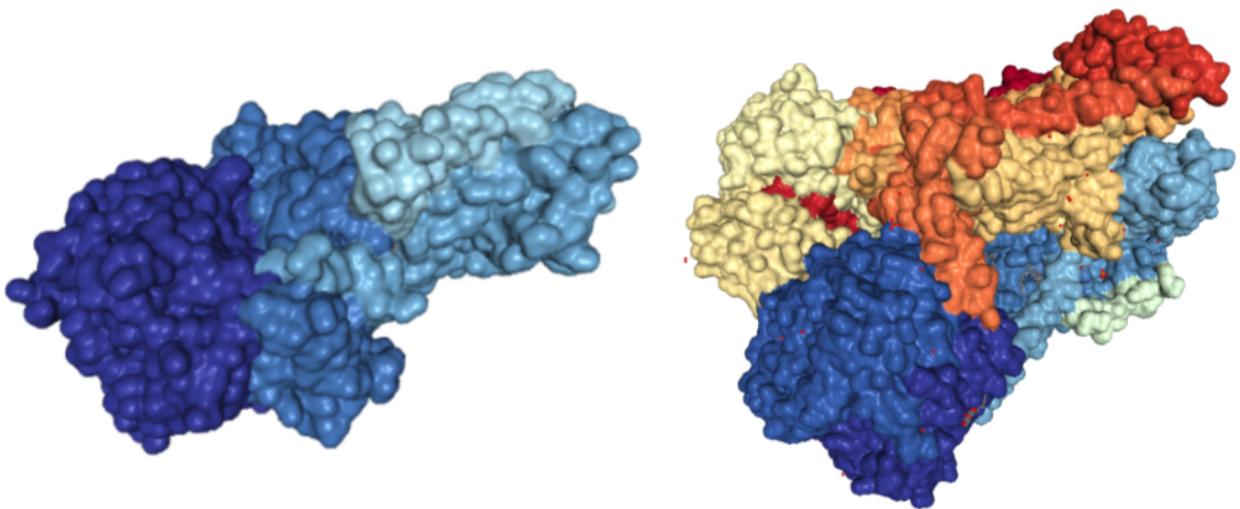


Licence Sciences et Technologies  
Mention Sciences de la Vie  
L3

**Rapport de stage**

**Modélisation spatiale des mouvements de la succinate déshydrogénase et du  
complexe III**



**BOUDIN Marina**

Dates du stage : 7 Mai 2018 au 9 Juin 2018

Durée du stage : 5 semaines

Maître de stage : Marie Beurton-Aimar

Adresse de la structure d'accueil : 351 cours de la Libération 33405 Talence

# Sommaire

## Remerciements

Introduction .....p.1

I/Analyse .....p.1

    La mitochondrie .....p.1

    Le complexe II .....p.2

    Le complexe III .....p.2

    La chaîne respiratoire .....p.3

II/ Conceptualisation .....p.3

    La mitochondrie .....p.3

    Le complexe II .....p.3

    Le complexe III .....p.4

    La chaîne respiratoire .....p.4

III/ Réalisation .....p.4

    La mitochondrie .....p.4

    Le complexe II .....p.5

    Le complexe III .....p.6

    La chaîne respiratoire .....p.6

    Les réactions associées au complexe II .....p.7

        La fonction "Sdh-binding" .....p.7

        La fonction "leave-Sdh" .....p.8

        La fonction "redox-Sdh" .....p.8

    La réaction du complexe III .....p.9

IV/ Discussion .....p.9

Conclusion .....p.9

## Bibliographie / Webographie

## Résumé

## Annexe 1 : Le code

## **Remerciements**

Je souhaite tout d'abord remercier ma maitresse de stage Mme Beurton-Aimar pour son accueil et son suivi tout au long de mon stage, merci pour cette expérience.

## Introduction

Le Laboratoire Bordelais de Recherche en Informatique (LaBRI) est une unité de recherche associée au CNRS à l'Université de Bordeaux et à Bordeaux INP. Le laboratoire regroupe 300 personnes et est réparti en 6 équipes de recherches : Combinatoire et Algorithmique, Image et Son, Programmation Réseaux Systèmes, Méthodes Formelles, Modèles et Algorithmes pour la Bioinformatique et la Visualisation d'informations et Supports et Algorithmes pour les Applications Numériques Hautes performances. Les missions du laboratoire sont la recherche théorique et appliquée, la valorisation et le transfert de technologie et enfin la formation, en effet, les chercheurs et enseignants-chercheurs du LaBRI participent aussi à l'enseignement des étudiants allant de la licence jusqu'au doctorat. Ce laboratoire est très actif sur les plans internationaux, européens et français.

La bio-informatique est un domaine à mi chemin entre l'informatique et la biologie, l'objectif de ce domaine est d'appliquer des concepts statistiques et informatiques pour résoudre des questionnements biologiques. Le champs d'application de ce domaine se fait à toutes les échelles de la biologie, du microscopique jusqu'aux espèces. Les protéines sont des macromolécules biologiques présentes dans toutes les cellules vivantes, certaines ont des propriétés catalytiques ce sont les enzymes, elles sont capables de catalyser des réactions chimiques. Leur structure est directement liée à leur capacité catalytique, donc modéliser les interactions et les mouvements de ces molécules permet de comprendre leur fonctionnement et dysfonctionnement qui conduisent à des maladies.

La succinate déshydrogénase est une protéine qui appartient à la fois au cycle de Krebs mais aussi à la chaîne respiratoire, elle est située dans la membrane de la mitochondrie. Son activité se résume par l'oxydation du succinate en fumarate pour le cycle de Krebs ce qui est couplé par la réduction du FAD en FADH<sub>2</sub> puis ce FADH<sub>2</sub> s'oxyde en FAD pour la réduction de l'ubiquinone en ubiquinol pour la chaîne respiratoire. Les structures des complexes de la chaîne respiratoire ne sont pas toujours très bien connues ainsi que les interactions entre sous unités des protéines, entre la protéine et la membrane mais aussi entre les différents complexes eux-mêmes.

## I/ Analyse

Le but de ce projet est de modéliser les mouvements spatiaux de deux enzymes, la succinate déshydrogénase ou complexe II et le complexe III ou coenzyme Q-cytochrome c réductase de la chaîne respiratoire. Le projet se limitera aux représentations des complexes II et III. La chaîne respiratoire est une chaîne de transport d'électrons qui oxyde des coenzymes réduits issus de la dégradation de matière organique ou minérale pour produire de l'ATP, c'est à dire de l'énergie. Les enzymes sont présentes dans la membrane mitochondriale, il y a 4 complexes parmi cette chaîne, les complexes I à IV.

## La mitochondrie

La mitochondrie est un organelle qui permet la production d'ATP, elle est composée d'une matrice séparée d'une membrane interne de l'espace intermédiaire, qui est lui même séparé du cytoplasme cellulaire par une membrane externe. La chaîne respiratoire se déroule entièrement dans la membrane interne, pour la production d'ATP la mitochondrie utilise le gradient de protons. En effet le pH du cytosol est de 7 tandis que le pH de la matrice mitochondriale est de 7.8, hors la concentration en protons est égale à  $[H^+] = 10^{-pH}$  donc la concentration en protons du cytosol est de  $10^{-7}$  et celui de la matrice est de  $10^{-7.8} = 1.6 \times 10^{-8}$ . Donc la concentration en protons du cytosol est supérieure à celle de la matrice, les solutés se déplacent du compartiment le

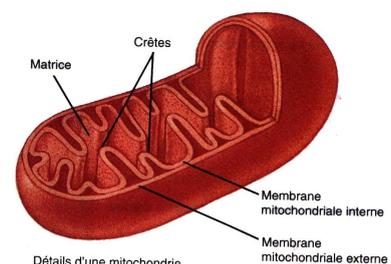


Figure 1 : Schéma d'une mitochondrie (Référence (4) de la webographie)

plus concentré vers le compartiment le moins concentré pour équilibrer les pressions osmotiques, donc le gradient naturel est dirigé du cytosol vers la matrice. Or la chaîne respiratoire envoie à contre gradient des protons de la matrice mitochondriale vers le cytosol et donc naturellement les protons cherchent à revenir dans la matrice mitochondriale et en se faisant passent par l'ATP synthase et donc forment de l'ATP.

## Le complexe II

Le complexe II se compose de 4 sous-unités : la A, B, C et D [Victoria Yaankovskaya, 2003 ].

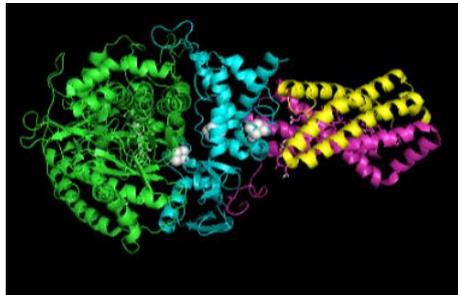


Figure 2 : La structure du complexe II ou succinate déshydrogénase via le logiciel PYMOL

Il est possible de compiler ses unités en 2 parties distinctes car les sous-unités A et B sont situées à l'extérieur de la membrane dans la matrice, elles constituent donc la partie hydrophile de la molécule, tandis que les sous-unités C et D sont quant-à elles enchâssées dans la membrane et constituent donc la partie hydrophobe de la molécule. La sous-unité A possède deux sites actifs, le site de liaison du succinate / fumarate et celui du FAD tandis que la sous unité D possède un site actif, celui de la liaison de l'ubiquinone. Lors de la réaction d'oxydation du succinate, l'enzyme subit un changement de conformation et le site de fixation du FAD s'éloigne de 43° par rapport au site de fixation du succinate /

fumarate [Megan J.Maher and al.,2018 ],. Après cette première réaction, la molécule met un certain temps pour revenir dans sa conformation de départ et si le site est encore suffisamment éloigné et que les molécules de fumarates et d'ubiquinols se fixent alors la réaction inverse est possible. Les molécules lorsqu'elles se fixent sur leur sites actifs ne restent fixées qu'un moment et si elles ne réagissent pas entre temps elles se détachent.

## Le complexe III

Le complexe III ou coenzyme Q cytochrome c réductase est un dimère composé d'un cytochrome c, de deux cytochrome b et une ferrédoxine de type Rieske. Cet enzyme possède deux sites de fixations, un pour la fixation de l'ubiquinone et un autre pour la fixation de l'ubiquinol. La réaction catalysée par cette enzyme se déroule en deux étapes : dans un premier temps, un ubiquinol et une ubiquinone viennent se fixer sur leur site actif respectif, l'ubiquinol est oxydé en ubiquinone qui est relâchée, les deux électrons libérés par cette oxydation vont se séparer, l'un va aller vers le cytochrome c tandis que le second va aller semi-réduire l'ubiquinone fixée formant ainsi une semiquinone, celle ci reste fixée pour la seconde étape. Les deux protons de l'oxydation de l'ubiquinol passent dans l'espace intermédiaire. Pour la seconde étape, un ubiquinol vient se fixer sur le site actif de nouveau libre, celui-ci est oxydé et donne un second électron à la cytochrome c et un second à la semiquinone qui forme donc un ubiquinol qui est relâché par l'enzyme. Cette réaction utilise deux protons récupérés dans la matrice mitochondriale et les protons de l'oxydation de l'ubiquinol passent eux aussi dans l'espace intermédiaire. Ce passage de protons participent à la génération du gradient de protons.

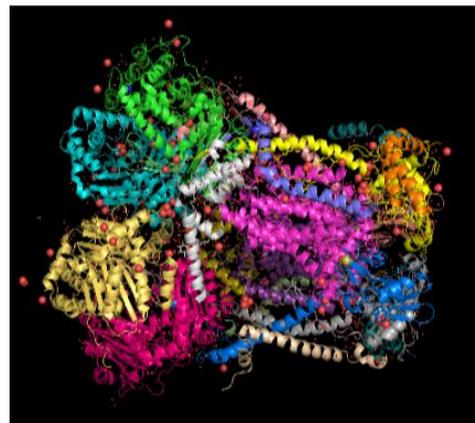


Figure 3 : La structure du complexe III ou coenzyme Q-cytochrome c réductase via le logiciel PYMOL

## La chaîne respiratoire

Il y a deux points d'entrées principaux, l'entrée par le complexe I qui va oxyder le NADH, cette réaction est couplée à la réduction de l'ubiquinone en ubiquinol et le complexe II constitue le deuxième point d'entrée, pour cette enzyme le succinate est oxydé en fumarate, cette réaction est couplée à la réduction du FAD en FADH<sub>2</sub>, et dans le même temps, le FADH<sub>2</sub> est oxydé en FAD et cette oxydation s'accompagne de la réduction de l'ubiquinone en ubiquinol. L'ubiquinol est la forme active, ce coenzyme va être utilisé par le complexe III pour créer un gradient de protons, en effet les réactions catalysées par les complexes III et IV, permettent le mouvement de protons de la matrice vers l'espace intermembranaire. Ceci étant fait à contre gradients, les protons cherchent à revenir dans la matrice mitochondriale et donc passent par l'ATP synthase qui utilise ce gradient pour former de l'ATP à partir d'ADP, ce qui représente la monnaie énergétique du corps humain.

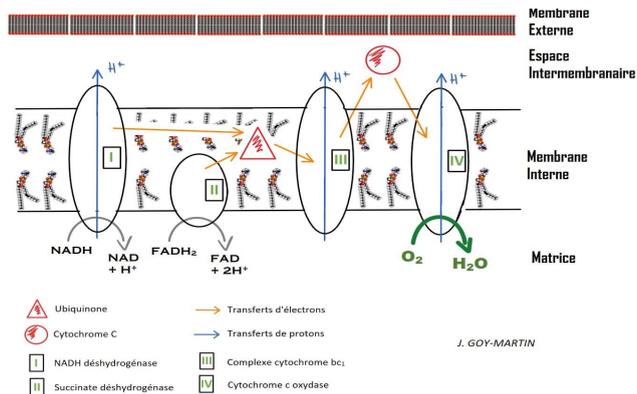


Figure 4 : Schéma simplifié de la chaîne respiratoire (Référence (5) sur la webographie)

## II/ Conceptualisation

### La mitochondrie

Pour modéliser la mitochondrie, il faut modéliser 3 zones différentes qui concernent la modélisation donc il est nécessaire de modéliser la zone de l'espace membranaire, de la membrane et enfin de la matrice. Les différences de pH seront modélisés par les protons eux mêmes. Ainsi, les molécules nécessaires aux réactions du complexe II et du complexe III seront aussi modélisées, leur mouvement aussi qui doit être aléatoire mais limité par les différents compartiments des molécules: les succinates, fumarates, FADs et protons de la matrice doivent rester dans la matrice, les ubiquinols et ubiquinones dans la membrane et les protons externes dans l'espace intermédiaire.

### Le complexe II

Le modèle des grains est utilisé [ Beurton-Aimar, 2014], le complexe II doit être modélisé en 3 grains, un premier qui représente la partie hydrophobe de la membrane, et deux qui représentent la partie hydrophile de la molécule, on divise cette partie en deux pour représenter les mouvements des deux sites actifs entre eux, c'est à dire celui du site actif de FAD par rapport à celui du succinate. Les différents grains doivent être différenciables visuellement par la couleur par exemple. Les sites actifs doivent être modélisés par des objets pouvant donc bouger et "attraper", fixer d'autres objets : les molécules. Pour les sites-f qui fixent les FADs, ils doivent pouvoir bouger avec les grains avec lesquels ils sont associés pour modéliser le mouvement de ces sites par rapport aux sites-sf qui fixent les succinates / fumarates. L'utilisateur doit pouvoir créer plusieurs complexes II, et que ces complexes soient bien placés dans l'espace, c'est à dire que les parties hydrophobes doivent être dans la membrane tandis que les parties hydrophiles doivent être dans la matrice.

## Le complexe III

Pour le complexe III, il faut représenter la molécule dans la membrane car les réactifs sont dans la membrane. Le complexe III doit être représenté aussi suivant le modèle sous forme de grains. Suivant les études précédentes [Beurton-Aimar, 2014], la molécule possède une charnière. Il faut donc la représenter sous forme de deux grains séparés par cette même charnière. Il faut aussi placer deux sites actifs qui captent les ubiquinols et ubiquinones. Le plus compliqué dans la représentation du complexe III c'est les suites de réactions, car une fois fixés les réactifs subissent soit la première étape de la réaction soit la deuxième, cela dépend si il y a déjà une semiquinone ou si c'est une ubiquinone.

## La chaîne respiratoire

Cette chaîne désigne les réactions qui se déroulent dans la membrane, les réactions seront différentes et auront différentes modalités selon le complexe concerné. Les molécules doivent être fixées seulement sur leur site de fixation respectif et ne doivent réagir que si toutes les molécules nécessaires sont fixées elles aussi. Le modèle pour une réaction inclut la disparition de réactifs et l'apparition de produits. Mais aussi le fait que si les molécules ne réagissent pas dans un certain laps de temps alors elles doivent quitter le site actif et recommencer à bouger dans l'espace.

### III/ Réalisation (S'aider de la référence (1) de la webographie et l'annexe 1 contenant le code entier)

## La mitochondrie

L'espace est divisé en 3 parties : les coordonnées sont utilisées pour séparer l'espace en fonction des différentes parties de la mitochondrie qui sont nécessaires. En effet, chaque point de l'espace est défini selon ses coordonnées sur les axes x, y et z. Pour séparer en trois l'espace, seules les coordonnées en y sont contrôlées, les autres seront choisies au hasard. Donc si une molécule doit être dans la matrice alors ses coordonnées en y seront choisies pour qu'elles restent comprises entre -50 et 0, pour la membrane ce sera entre 0 et 10 et pour l'espace intermembranaire ce sera entre 10 et 50.

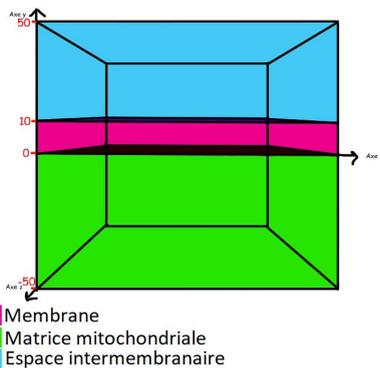


Figure 5 : Schéma du découpage de l'espace 3D de Netlogo

Pour la création des molécules dans l'espace, toutes les molécules seront sous la forme de sphères mais de formes et type de turtles (objet Netlogo, voir référence (1) de la webographie) différentes. Pour chaque type de molécules (fumarates, succinates, ubiquinols, ubiquinones, FADs, protons), un type de turtle leur est associé avec leur même nom (ex : fumarates sont des turtles de type fumarates), cet association se fait au début du code avec la fonction "breed" de Netlogo. Les molécules ont aussi une couleur qui les différencie les unes des autres pour un souci visuel : les FAD sont bleus, les succinates sont roses, les fumarates sont blancs, les ubiquinones sont marrons et les ubiquinols sont

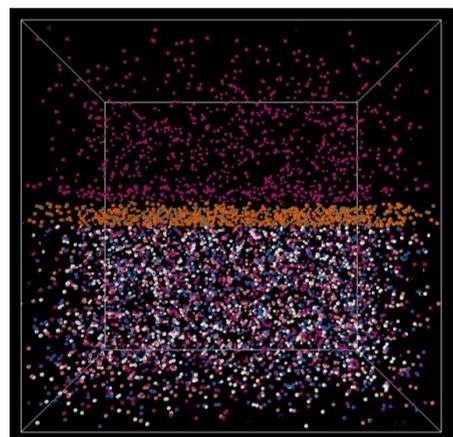


Figure 6 : Aperçu de la fenêtre 3D de Netlogo avec la création des molécules et le découpage

oranges. La création des molécules se fait via la fonction "molecules-creation", le nombre de molécules créées est contrôlé par l'utilisateur qui possède dans l'écran de contrôle une barre qui lui permet de choisir les quantités pour chacune des molécules. Ensuite les molécules se déplacent dans les espaces selon un mouvement aléatoire qui leur est imposé à chaque pas de temps : ticks (temps dans Netlogo, voir référence (1) de la webographie), de l'application, c'est le rôle des fonctions : "move-matrice", "move-membrane", "move-inter" et "movement", c'est à dire respectivement 3 fonctions qui infligent un mouvement à une molécule dans un espace donné en contrôlant les coordonnées en y et une fonction qui permet de donner le mouvement propre à chaque molécule.

## Le complexe II

Le complexe II sera inspiré du modèle en grain [Beurton-Aimar, 2014], il est représenté par 3 sphères nommées : Sdh2, Sdh1a et Sdh1b. Chacunes de ces sphères possèdent un site-actif propre et une couleur propre, les Sdh2s sont vertes et possèdent une sphère noire représentant le site actif qui lie l'ubiquinol et l'ubiquinone, le site-*uq1*, les Sdh1as sont rouges et possèdent des sphères noires représentant les sites actifs qui fixent les succinates et fumarates, les sites-*sf* et les Sdh1bs sont jaunes et possèdent les sites actifs qui fixent les FADs, les sites-*f*. Chacuns des ces objets, c'est à dire les parties de la Sdh et les sites actifs, sont des types de turtles différents qui sont définis au début du programme par la fonction "breed".

Pour créer les différentes parties, c'est la fonction "Sdh-creation" qui est appelée. Cette fonction commence par faire appel à la fonction "Sdh2s-creation" qui permet de créer le nombre de Sdh2s voulu par l'utilisateur, qui fixe leur orientation vers le Nord et qui les placent aléatoirement dans le décor mais toujours avec les coordonnées en y de contrôlées. Ensuite pour chaque Sdh2, le programme leur ajoute une Sdh1a avec la fonction "hatch-Sdh1as" qui crée une turtle de type Sdh1a au même endroit que la Sdh2 mais que l'on peut bouger en lui imposant entre crochet certaines

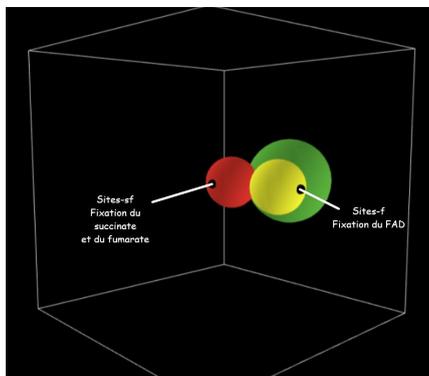


Figure 7 : Aperçu de la fenêtre 3D de Netlogo avec le complexe II vu du dessous

particularités : ici la Sdh1a doit être rouge, de forme sphérique, de taille 6 et on la déplace de 7 unités et d'un angle de 30 degrés vers la droite, puis on fixe son orientation vers le Nord, la même chose est appliquée pour la Sdh1bs mais avec une couleur jaune et un déplacement à gauche de 7 unités avec un angle de 30 degrés. En même temps, le

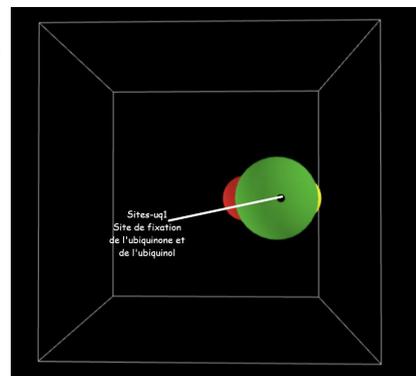


Figure 8 : Aperçu de la fenêtre 3D de Netlogo avec le complexe II vu du dessus

programme crée aussi les sites-*uq1* qui fixent les ubiquinones et les ubiquinols en utilisant la même méthode : le site est noir, de taille 1 et est déplacé de -4.7 unités avec un angle de 0 degrés.

Pour chaque Sdh1a, la fonction "hatch" est utilisée pour créer les sites-*sf* qui fixent les succinates et fumarates qui seront aussi noirs, de tailles 1 et qui seront déplacés de 3 unité avec aucun angle. De même pour les sites-*f* qui fixent les FADs et la Sdh1b : le site est déplacé de 90 degrés vers la gauche de 3 unités, mais ici un lien est ajouté entre le site et la Sdh1b qui sera "tie" c'est à dire que lorsque la Sdh1b bouge ou tourne alors le site reste fixé par rapport à la Sdh1b et se déplace avec elle, cela sera important pour la mise en place des mouvements de la protéine pendant sa réaction.

Enfin dans la fonction "Sdh-creation", un dernier élément est ajouté qui fixe une valeur de 3 pour la variable liens de la Sdh2s, au début du programme on affecte la possibilité pour les Sdh2s de posséder une valeur nommée liens qui comptabilise implicitement le nombre de sites libres autour de la molécule, cette variable sera utilisée pour modéliser la réaction du complexe II.

## Le complexe III

Pour modéliser le complexe III, la fonction “complexIII-creation” est utilisée. De la même manière que la fonction qui permet de créer la succinate déshydrogénase, la fonction comme par créer une des deux sphères qui compose le complexe III, pour cela au début du programme deux

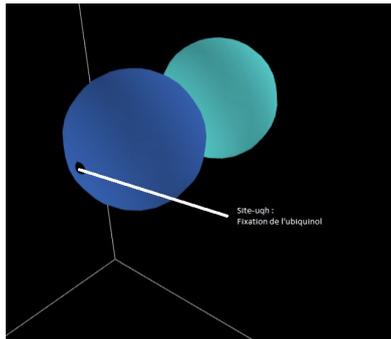


Figure 9 : Aperçu de la fenêtre 3D de Netlogo avec le complexe III vu du côté gauche

autres types de turtles ont été créés : les Q0s et les Q1s. Les Q0s sont tout d'abord formés selon le nombre voulu par l'utilisateur, les Q0s sont de forme sphérique, de taille 10, de couleur bleue et leur orientation est fixée vers le Nord. Ensuite, la fonction fixe à 2 la valeur de la variable liens liée aux Q0s, qui compte comme précédemment implicitement le nombre de sites actifs libres du complexe III.

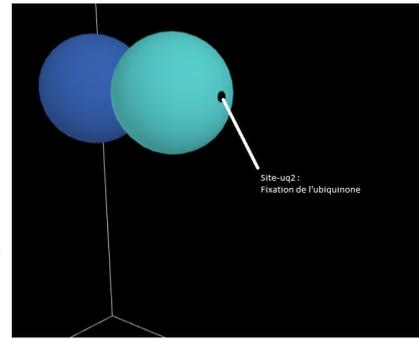


Figure 10 : Aperçu de la fenêtre 3D de Netlogo avec le complexe III vu du côté droit

Ensuite les Q1s sont créés à partir des Q0s via la fonction “hatch”, leur taille est de 10, ils sont de couleur cyan, sont déplacé de 9.5 unités avec un angle de 90 degrés vers la gauche et leur orientation est fixée vers le Nord. En même temps, les sites de fixation de l'ubiquinol, nommé “sites-uhq” pour le type de turtle, sont ajoutés via la fonction “hatch” : ils sont de forme sphérique, de couleur noir, de taille 1 et sont déplacés de 4.7 unités à 90 degrés vers la droite.

Enfin, les sites de fixations de l'ubiquinone sont ajoutés sur les Q1s, nommés “sites-uhq2”, en utilisant aussi “hatch” : ils sont aussi noirs, de taille 1, de forme sphérique et sont déplacés de 4.7 unités à 90 degrés vers la gauche. Les Q1s se voit finalement associer une valeur de 1 pour la variable steps qui leur est associée via la fonction “own” au début du programme, cette variable sera utilisée pour savoir à quelle étape de la réaction pour le complexe III en est.

## La chaîne respiratoire

Les réactions constituent la majeure partie de la simulation de la chaîne respiratoire, et donc avant de commencer à réagir, le programme commence par créer le modèle via la fonction “setup” qui permet de créer les succinates déshydrogénases via “Sdh-creation”, les complexes III via “complexIII-creation” et les molécules via “molecules-creation”, mais il efface aussi le modèle précédemment créé, s'il existe, par la fonction “clear-all” et remet à zéro le pas de temps via la fonction “reset-ticks”.

Pour commencer la simulation dans le temps, le programme commence par une vérification via la fonction “go”. Les molécules se mettent en mouvement en premier puis une série de vérification intervient : le programme vérifie tout d'abord s'il y a des FADs car s'il n'y en a pas aucune réaction n'est possible pour le complexe II, ensuite s'il y a assez de protons dans la matrice mitochondriale car sans protons la réaction du complexe III n'est pas possible. Ensuite pour pouvoir continuer il faut au moins soit du succinate, soit du fumarate pour le complexe II, et de même avec les ubiquinols et ubiquinones pour les deux complexes cette fois-ci. Cette vérification s'effectue à l'aide de la formulation “if not any?” qui peut se traduire par “s'il n'y a pas de”, si la condition est vérifiée alors le programme renvoie un message d'erreur à l'utilisateur et stop le programme.

Ensuite, le programme doit lancer les liaisons des complexes aux substrats via la fonction “Sdh-binding”, comme le programme est adapté pour que la simulation se produise sans qu'aucune succinate déshydrogénase ne soit mise dans la simulation par l'utilisateur, la formulation “if any?” est utilisée pour que le programme n'exécute la fonction qu'en présence de succinate déshydrogénase.

Ainsi le programme n'essaye de lier les sites-actifs aux molécules que lorsque les enzymes sont présentes ce qui évite les messages d'erreurs. Vient alors une partie de "go" où le programme exécute des instructions via les sites-sf, cette partie sera expliquée plus loin dans la partie explicative des réactions enchaînées.

Comme précédemment, le programme permet les réactions pour le complexe III seulement s'il y a des complexes III dans la modélisation de l'utilisateur. En utilisant "if any?" pour les Q0s alors il y a bien une vérification que des complexes III ont été créés, si c'est la cas alors le programme exécute la fonction "complexIII-binding".

Enfin, les instructions précédentes sont suivies par l'affectation d'une tâche aux "bounds" qui sont des turtles qui remplacent les sites-actifs lorsqu'ils sont liés à leur substrat, c'est un type de turtle aussi spécifié au début du programme via la fonction "breed". Le programme leur demande de modifier leur valeur "time" en la remplaçant par la même valeur diminuée de 1, cette instruction permet de modéliser le fait que les substrats ne restent pas éternellement sur le site actif et qu'ils peuvent se délier si le temps devient trop long et qu'ils ne réagissent pas. Les trois instructions qui suivent permettent d'afficher les valeurs "liens" des Sdh2s, "time" des bounds et "degrees" des Sdh1bs pour suivre l'avancée des réactions. Puis finalement la fonction "go" se termine par la fonction "tick", cette fonction permet d'avancer d'un pas de temps dans la modélisation, en effet un bouton forever est associé à la fonction, c'est à dire que une fois que l'utilisateur appuie sur ce bouton alors "go" est répété à l'infini jusqu'à ce que le programme s'arrête de lui même via un stop ou que l'utilisateur décide de l'arrêter en appuyant une seconde fois dessus. Donc à chaque fois que la fonction "go" est exécutée alors le pas de temps augmente d'une unité.

## Les réactions associées au complexe II

### La fonction "Sdh-binding"

La modélisation des réactions de la succinate commence par la liaison des substrats à leur site actif respectif, en effet si un site est libre il peut alors fixer son substrat, c'est le rôle de la fonction "Sdh-binding" qui est utilisée dans le bouton forever "go". Pour les sites-f et les sites-ub1 le principe est le suivant : le programme demande à chaque sites et à chaque pas de temps d'associer à une variable nommée "bind" une des molécules présente au même endroit que le site actif, c'est à dire un FAD pour les sites-f et une ubiquinone ou un ubiquinol pour les sites-ub1, ce mécanisme vient de la ligne de code "let bind one-of (nom de la molécule)-here".

Ensuite le programme vérifie que la variable n'est pas vide, si c'est le cas alors rien ne se passe, aucune molécule ne s'est liée au site-actif, sinon le programme crée le lien, le lien est modélisé via un autre type de turtle, en effet le site-actif et la molécule sont remplacés par un "bound", un objet de couleur de la molécule liée et à la même place que le site-actif. Encore une fois la fonction "hatch" est utilisée. Le fait de supprimer le site-actif et de le remplacer par un autre type de turtle permet de ne pas pouvoir lié plusieurs molécules en même temps, une fois qu'une est liée alors il n'y a plus de site-actif à cette place et donc le programme peut gérer les actions des sites occupés et celles des sites non occupés de manière indépendante. C'est aussi pour cela que les bounds sont de la couleur des molécules liées comme cela les sites sont différenciés entre ceux occupés ou non et les couleurs permettent de différencier les types de sites. Une valeur est associée à la valeur "time" du bound une fois qu'il est ajouté, cette valeur est de 500 pour toutes les molécules, cette variable représente un compte à rebour, c'est à dire le temps que les molécules restent liées. En effet dans la fonction "go" il y a une partie qui permet aux valeurs "time" des bounds de baisser d'une unité à chaque pas de temps : c'est le codage "ask bounds [ set time time - 1 ]".

En même temps que l'ajout de ce bound, le programme change la valeur "liens" de la Sdh2s de la succinate déshydrogénase concernée par la liaison d'une molécule sur le site actif, elle est baissée de 1, pour signaler qu'il y a un site libre en moins. La fonction "redox-Sdh" est mentionnée après, c'est la fonction qui va conditionner la réaction ou non de la succinate déshydrogénase. Pour

finir, le programme supprime le site actif et la molécule qui ont été remplacés par le bound. Ces modalités sont les mêmes pour tous les sites mais certains ont besoin de modalités en plus pour la modélisation : c'est le cas des sites-sf et des sites-f. Pour celui du FAD, un lien est ajouté entre le bound et la Sdh1bs associée car c'est cette partie de la protéine qui va bouger quand la réaction a lieu et le bound doit bouger avec la protéine lorsqu'elle se remet en place. C'est la fonction "create-links-with" qui crée ce lien. Il y a aussi la fonction "degrees-bound" qui permet d'associer à une variable x les degrés de la Sdh1bs par rapport à sa situation initiale 0 degrés et 43 pour sa situation quand elle a réagi par oxydation du succinate. Ensuite pour le site-sf, la liaison dépend de la conformation de la molécule, cette conformation est déterminée par le nombre de degré à laquelle la position du site-f est par rapport à sa position finale car celui se déplace de 43 degrés en s'éloignant du site-sf lorsque l'oxydation du succinate a lieu. Et donc si ce nombre de degrés, qui est toujours stocké et mis à jour dans la variable "degrees" de la Sdh1b est situé entre 0 et 21.5 alors seulement une succinate peut se fixer au site actif, mais si ce nombre se situe entre 21.5 et 43, alors seulement un fumarate peut se fixer car la réaction d'oxydation du succinate est réversible, et donc si la succinate déshydrogénase est dans sa conformation de fin d'oxydation du succinate, elle peut réduire le fumarate en succinate si toutes les conditions sont favorables. Ensuite chacun de ces cas fait appel à la fonction "rotation-Sdh1b", cette fonction change la conformation de la Sdh1b selon que ce soit un succinate ou un fumarate qui se fixe, si c'est un succinate alors la Sdh1b revient à 0 degrés sinon si c'est un fumarate alors la Sdh1b revient à 43 degrés.

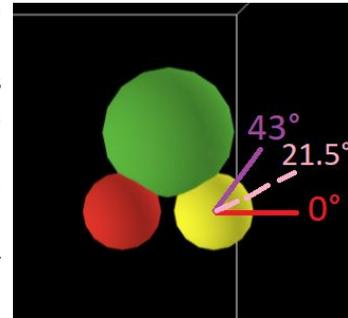


Figure 11 : Schéma d'interprétation des degrés

### La fonction "leave-Sdh"

De là il y a deux possibilités : soit le temps de liaison du bound atteint zéro, soit toutes les molécules nécessaires à une réaction sont liées. Toujours dans la fonction "Sdh-binding", la dernière partie indique que si un bound arrive à expiration, alors il faut d'abord ajouter une unité à la variable liens de la Sdh2s car un site vient de se libérer et supprimer ce bound, cela fait appel à la fonction "leave-Sdh". Cette fonction utilise la couleur du bound pour connaître la marche à suivre par exemple si la couleur du bound est rose alors cela signifie que c'est un succinate qui a été fixé sur un "sites-sf" donc lorsque le bound disparaît un succinate est ajouté ainsi qu'un site-sf, chaque cas est traité ainsi seul le cas de la fixation d'un FAD apporte une modalité en plus car le programme rétablit le lien entre le site actif libre et la Sdh1b.

### La fonction "redox-Sdh"

Sinon le programme fait appel, à chaque fois qu'il y a une liaison site-substrat, à la fonction "redox-Sdh", cette fonction modélise la réaction de la succinate déshydrogénase. Tout d'abord, elle commence par "demander" aux Sdh2s d'effectuer les instructions qui suivent seulement si leur variable liens est égale à 0, ce qui veut dire seulement si tous ses sites actifs sont occupés. Ensuite si c'est bien le cas alors le type de réaction dépend des molécules qui sont liées : soit il y a le triplés FAD / ubiquinone / succinate soit le triplé FAD / ubiquinol / fumarate qui eux seuls permettront une réaction, en effet les triplés FAD/ ubiquinol / succinate et FAD / ubiquinone / fumarate ne peuvent pas faire réagir la succinate déshydrogénase. Donc si l'un des bons triplés est présent alors il y a réaction.

Pour le triplé FAD / ubiquinone / succinate, il suffit de bien vérifier qu'à la place des sites-sf et sites-ub1, il y a bien un bound rose et un bound marron. Si ce dernier cas est vrai alors plusieurs étapes arrivent : la variable liens de la Sdh2s revient à une valeur de 3, une molécule de FAD, d'ubiquinol et de fumarate sont relâchées, ensuite un site-sf est ajouté, ainsi qu'un site-f et un site-ub1, la Sdh1bs tourne de 43 degrés et le site-f est aussi relié à la Sdh1b en utilisant la fonction

“degrees-sites-f” qui fait la même chose que la fonction “degrees-bound”, enfin tous les bounds sont supprimés via leur position par rapport à la Sdh2s. Pour le triplé FAD / ubiquinol / fumarate, les mêmes étapes ont lieu, si les couleurs des bounds sont blanc et orange, cependant ce sont des molécules de succinates et ubiquinones qui sont relâchées et la Sdh1b revient aux degrés 0.

### **La réaction du complexe III**

Seules 3 fonctions sont différentes pour le complexe III, la fonction “complexIII-binding” remplace la fonction “Sdh-binding”, “redox-complexIII” remplace “redox-sdh” et enfin “leave-complexIII” remplace “leave-Sdh”.

Pour la fonction “complexIII-binding”, le même système pour lier les sites aux substrats est utilisé et c’est la variable liens des Q0s qui change pour compter le nombre de sites actifs libres.

Pour la fonction “leave-complexIII”, la couleur des bounds est aussi utilisée pour identifier les tâches à accomplir pour le programme.

Pour la fonction “redox-complexIII”, cette fois c’est au Q0s qui ont pour valeur de liens 0 qui suivent les instructions, si c’est le cas alors le programme utilise la valeur steps des Q1s pour savoir à quelle étape les complexes III sont dans leur réaction. Si la valeur est de 1 alors la valeur est changée en 2, une ubiquinone et un proton extérieur sont ajoutés tandis qu’un bound de couleur gris qui représente la semiquinone est ajouté à la place du site- $uq_2$ , les bounds précédents sont supprimés et la valeur liens de la Q0s est changée pour la valeur 1 car pour réagir à l’étape deux seul un ubiquinol doit se lier, et donc seulement un site- $uqh$  est ajouté. Enfin si la valeur steps est de 2, alors la valeur est changée en 1, une ubiquinone et un ubiquinol sont ajoutés, ainsi qu’un site- $uq_2$  et un site- $uqh$ , deux protons intérieurs sont supprimés et le nombre de liens de la Q0s est fixé à deux.

### **IV/ Discussions**

Le programme fonctionne très bien et a répondu aux attentes de ma maitresse de stage. Les réactions se déroulent comme il faut. Le complexe III ne faisait pas parti du projet au départ mais fut rajouté par la suite en supplément. Les difficultés furent multiples dans le cadre où Netlogo était une découverte, donc une longue phase du stage fut consacré à l’apprentissage du langage Netlogo. Mais les difficultés apparurent aussi dans la modélisation, car pour bien modéliser les interactions, la compréhension du sujet est très importante ainsi que l’organisation étape par étape du projet.

Il est encore possible d’améliorer le programme en rajoutant par exemple les autres complexes et pourquoi par lier le tout au cycle de Krebs en considérant le fait que la réaction catalysée par la succinate déshydrogénase intervient à la fois dans la chaîne respiratoire et dans le cycle de Krebs, c’est le manque de temps qui a empêché la suite. L’idée aussi de contrôler le positionnement des succinates déshydrogénases et des complexes III pour éviter qu’ils puissent se chevaucher fut aussi abordé mais non finalisé.

### **Conclusion**

Ce stage m’a apporté beaucoup de compétences, le projet était réalisé en autonomie et la forte somme de travail n’était pas flagrante au départ. Il m’a permis de fortifier mon envie de continuer dans ce domaine, et étant en parfaite concordance avec le métier de bio-informaticienne que j’aimerais exercer, il m’offre une première expérience professionnelle. Mon projet est donc de continuer en master de bio-informatique et peut être de continuer sur une thèse dans ce même domaine.

## Bibliographie

[Beurton-Aimar, 2014 ], Beurton-Aimar, M. (2014). *Modélisation et Simulation des Réseaux Biochimiques : de la Structuration des Données à la Simulation des Processus*.

[Beurton-Aimar ], Beurton-Aimar, M.. *SMA-QCycle*.

[Megan J.Maher and al.,2018 ], J.Maher, M., S.Herath, A., R. Udagedara, S., A. Dougan, D. and N. Truscott, K. (2018). *Crystal structure of bacterial succinate : quinone oxidoreductase flavoprotein SdhA in complex with assembly factor SdhE*. PNAS March 7, 2018. 201800195. DOI : 10.1073/pnas.1800195115

[Victoria Yaankovskaya, 2003 ], Yankovskaya, V. et al. (2003). *Architecture of Succinate Dehydrogenase and Reactive Oxygen Species Generation*. Science 299, 700 (2003). DOI : 10.1126/science.10796005

## Webographie

( 1 ) Manuel d'utilisation Netlogo : <https://ccl.northwestern.edu/netlogo/docs/>

( 2 ) Structure de la succinate déshydrogénase : <http://www.rcsb.org/3d-view/2WP9>

( 3 ) Structure du coenzyme Q-cytochrome c reductase : <http://www.rcsb.org/3d-view/2A06>

( 4 ) Figure 1 :

[https://www.google.fr/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwibrLDj7uvbAhXGTMAKHZghD2gQjRx6BAgBEAU&url=https%3A%2F%2Fbio.m2osw.com%2Fgcarta%2Fmitochondrie.htm&psig=AOvVaw0\\_avC6GEjmECsljRHDYMgs&ust=1529914766244941](https://www.google.fr/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwibrLDj7uvbAhXGTMAKHZghD2gQjRx6BAgBEAU&url=https%3A%2F%2Fbio.m2osw.com%2Fgcarta%2Fmitochondrie.htm&psig=AOvVaw0_avC6GEjmECsljRHDYMgs&ust=1529914766244941)

( 5 ) Figure 4 : Par Homme en Noir — Travail personnel, CC BY-SA 4.0:

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=64062321>

## Annexe 1 : Le code

```
1 breed [Sdh1as Sdh1a]
2 breed [Sdh1bs Sdh1b]
3 breed [Sdh2s Sdh2]
4 breed [FADS FAD]
5 breed [succinates succinate]
6 breed [fumarates fumarate]
7 breed [ubiquinones ubiquinone]
8 breed [ubiquinols ubiquinol]
9 breed [protons-e proton-e]
10 breed [protons-i proton-i]
11 breed [bounds bound]
12 breed [sites-sf site-sf]
13 breed [sites-f site-s]
14 breed [sites-uq1 site-uq1]
15 breed [sites-ugh site-ugh]
16 breed [sites-uq2 site-uq2]
17 breed [QOs QO]
18 breed [QIs QI]
19 bounds-own [ time x ]
20 sites-f-own [w]
21 Sdh2s-own [ liens ]
22 QOs-own [ liens]
23 QIs-own [steps]
24 Sdh1bs-own [ degrees ]
25
26
27 to setup
28 clear-all
29 Sdh-creation
30 molecules-creation
31 complexIII-creation
32 reset-ticks
33 end
34
35 to go
36 movement
37 if not any? FADS [
38 user-message " There isn't FADS, so the reaction isn't possible " stop ]
39 if not any? protons-i [
40 user-message " There isn't protons in the cell, so the reaction isn't possible" stop]
41 if not any? succinates and not any? fumarates [
42 user-message " There isn't succinate or and fumarate, so the reaction isn't possible " stop ]
43 if not any? ubiquinones and not any? ubiquinols [
44 user-message "There isn't ubiquinol and ubiquinone, so the reaction isn't possible " stop ]
45 if any? Sdh2s [
46 Sdh-binding
47 ask sites-sf [
48 ask [Sdh1bs-at ( 2 * 7 * sin 30) 3 0] of self [
49 if degrees > 0 [
50
51 rt 0.1
52 set degrees degrees - 0.1 ]
53 ]
54 degrees-bounds
55 ]
56 if any? QOs and any? QIs [complexIII-binding]
57 ask bounds [ set time time - 1 ]
58 ask Sdh2s [ set label round liens ]
59 ask bounds [ set label round time ]
60 ask Sdh1bs [ set label round degrees]
61 tick
62 end
63
64 to degrees-bounds
65 ask Sdh1bs [
66 ask [bounds-at (3 * cos degrees) (3 * sin degrees) 0] of self [
67 set x ([degrees] of myself)]
68 ]
69 end
70
71 to degrees-sites-f
72 ask Sdh1bs [
73 ask [sites-f-at (3 * cos degrees) (3 * sin degrees) 0] of self [
74 set w ([degrees] of myself)]
75 ]
76 end
77
78 to Sdh-binding
79 ask sites-sf [
80 ifelse first [degrees] of ([Sdh1bs-at (2 * 7 * sin 30) 3 0] of self) < 21.5 [
81 let bind one-of succinates-here
82 if bind != nobody [
83 hatch-bounds 1 [
84 set color pink
85 set shape "circle"
86 set time 500]
87 rotation-Sdh1b
88 ask [Sdh2s-at ( 7 * sin 30 ) (3 + 7 * cos 30 ) 0] of self [
89 set liens liens - 1
90 redox-Sdh]
91 ask bind [die]
92 die]
93 ]
94 [
95 let bind one-of fumarates-here
96 if bind != nobody [
97 hatch-bounds 1 [
98 set color white
```

```

99     set shape "circle"
100     set size 1
101     set time 500]
102     rotation-Sdhb
103     ask [Sdh2s-at ( 7 * sin 30 ) (3 + 7 * cos 30 ) 0] of self [
104         set liens liens - 1
105         redox-Sdh]
106     ask bind [die]
107     die]
108     ]
109 ]
110 ask sites-f [
111     let bind one-of FADS-here
112     if bind != nobody [
113         hatch-bounds 1 [
114             set shape "circle"
115             set color blue
116             set time 500
117             degrees-bounds
118             create-links-with [Sdh1bs-at (-3 * cos x) (-3 * sin x) 0] of self [tie]
119             ask [Sdh2s-at (-7 * sin 30 - 3 * cos x) (7 * cos 30 - 3 * sin x) 0] of self [
120                 set liens liens - 1
121                 redox-Sdh]]
122             ask bind [die]
123             ask self [die]]]
124     ask sites-uq1 [
125         let bind one-of ubiquinones-here
126         if bind != nobody [
127             hatch-bounds 1 [
128                 set color brown
129                 set shape "circle"
130                 set time 500]
131                 ask [Sdh2s-at 0 -4.7 0] of self [
132                     set liens liens - 1
133                     redox-Sdh]
134                 ask bind [die]
135                 die]]
136         ask sites-uq1 [
137             let bind one-of ubiquinol-here
138             if bind != nobody [
139                 hatch-bounds 1 [
140                     set color orange
141                     set shape "circle"
142                     set size 1
143                     set time 500]
144                     ask [Sdh2s-at 0 -4.7 0] of self [
145                         set liens liens - 1
146                         redox-Sdh]
147                     ask bind [die]
148                     die]
149                 ]
150                 ask bounds [ if time = 0 [
151                     ask [Sdh2s-at 0 -4.7 0] of self [set liens liens + 1 ]
152                     ask [Sdh2s-at ( 7 * sin 30 ) (3 + 7 * cos 30 ) 0] of self [set liens liens + 1]
153                     degrees-bounds
154                     ask [Sdh2s-at (-3 - 7 * sin x) ( 7 * cos x) 0] of self [set liens liens + 1]
155                     leave-Sdh ]]
156                 end
157             ]
158             to complexIII-binding
159             ask sites-uq1 [
160                 let bind one-of ubiquinol-here
161                 if bind != nobody [
162                     hatch-bounds 1 [
163                         set shape "circle"
164                         set color orange
165                         set time 500]
166                         ask [Q0s-at 4.7 0 0] of bind [ set liens liens - 1 ]
167                         redox-complexIII
168                         ask bind [die]
169                         die]
170                     ]
171                 ask sites-uq2 [
172                     let bind one-of ubiquinones-here
173                     if bind != nobody [
174                         hatch-bounds 1 [
175                             set shape "circle"
176                             set color brown
177                             set time 500]
178                             ask [Q0s-at -14.2 0 0] of bind [ set liens liens - 1]
179                             redox-complexIII
180                             ask bind [die]
181                             die]
182                         ]
183                     ask bounds [
184                         if time = 0 [
185                             ask [Q0s-at 4.7 0 0] of self [ set liens liens + 1]
186                             ask [Q0s-at -14.2 0 0] of self [ set liens liens + 1]
187                             leave-complexIII]
188                         ]
189                     end
190                 ]
191             to redox-Sdh
192             ask Sdh2s [
193                 if liens = 0 [
194                     if ([color] of [bounds-at 0 4.7 0] of self = [brown]) and ([color] of [bounds-at (-7 * sin 30) (-3 - 7 * cos 30) 0] of self = [pink]) [
195                         ask myself [
196                             set liens 3
197                             hatch-FADs 1 [ set shape "circle"
198                                 set size 1
199                                 set color blue

```

```

200     fd 9]
201     hatch-ubiquinol1 1 [ set shape "circle"
202     set size 1
203     set color orange
204     fd 9]
205     hatch-fumarates 1 [ set shape "circle"
206     set size 1
207     set color white]
208     ask [Sdhlas-at ( -7 * sin 30 ) ( -7 * cos 30 ) 0 ] of self [
209     hatch-sites-sf 1 [
210     set shape "circle"
211     set size 1
212     set color black
213     lt 0
214     fd 3]]
215     ask [bounds-at ( -7 * sin 30 ) (-3 - 7 * cos 30 ) 0] of self [die]
216     ask [bounds-at ( 3 + 7 * sin 30 ) ( -7 * cos 30 ) 0] of self [die]
217     ask [ Sdhlbs-at ( 7 * sin 30 ) (-7 * cos 30 ) 0] of self [
218     lt (43 - degrees)
219     set degrees 43
220     hatch-sites-f 1 [
221     set shape "circle"
222     set size 1
223     set color black
224     lt 90
225     fd 3
226     degrees-sites-f
227     create-links-with [Sdhlbs-at (-3 * cos w) (-3 * sin w) 0] of self [tie]]]
228     hatch-sites-uq1 1 [
229     set shape "circle"
230     set size 1
231     set color black
232     rt 360
233     fd -4.7]
234     ask [bounds-at 0 4.7 0] of self [die]
235   ]
236 ]
237 if ([color] of [bounds-at ( -7 * sin 30 ) (-3 - 7 * cos 30 ) 0] of self = [white]) and ([color] of [bounds-at 0 4.7 0] of self = [orange]) [
238 ask myself [ set liens 3
239 hatch-FADs 1 [ set shape "circle"
240 set size 1
241 set color blue]
242 hatch-ubiquinones 1 [ set shape "circle"
243 set color brown
244 set size 1
245 fd 9]
246 hatch-succinates 1 [ set shape "circle"
247 set color pink
248 set size 1]
249 ask [Sdhlas-at ( -7 * sin 30 ) ( -7 * cos 30 ) 0 ] of self [
250 hatch-sites-sf 1 [
251 set shape "circle"
252 set size 1
253 set color black
254 lt 0
255 fd 3 ]]
256 ask [bounds-at ( -7 * sin 30 ) (-3 - 7 * cos 30 ) 0] of self [die]
257 ask [Sdhlbs-at ( 7 * sin 30 ) (-7 * cos 30 ) 0] of self [
258 rt degrees
259 set degrees 0
260 hatch-sites-f 1 [
261 set shape "circle"
262 set size 1
263 set color black
264 lt 90
265 fd 3
266 degrees-sites-f
267 create-links-with [Sdhlbs-at (-3 * cos w) (-3 * sin w) 0] of self [tie]]]
268 ask [bounds-at ( 3 + 7 * sin 30 ) ( -7 * cos 30 ) 0] of self [die]
269 hatch-sites-uq1 1 [
270 set shape "circle"
271 set size 1
272 set color black
273 rt 360
274 fd -4.7]
275 ask [bounds-at 0 4.7 0] of self [die]
276 ]
277 ]
278 ]
279 ]
280 end
281
282 to redox-complexIII
283 ask Q0s [
284 if liens = 0 [
285 ask Q1s [
286 ifelse steps = 1
287 [ set steps 2
288 hatch-ubiquinones 1 [ set shape "circle"
289 set color brown
290 set size 1]
291 hatch-protons-e 2 [ set shape "circle"
292 set color magenta
293 set size 1]
294 hatch-bounds 1 [ set shape "circle"
295 set color grey
296 set size 1
297 rt 180
298 fd -4.7
299 ask bounds-here with [color = brown] [die]]
300 ask [Q0s-at -9.5 0 0] of myself [ set liens 1]
301 ask min-one-of Q0s [distance myself] [
302 hatch-sites-ugh 1 [
303 set shape "circle"

```

```

304         set color black
305         set size 1
306         rt 270
307         fd -4.7
308         ask bounds-here [die]]
309     ]
310     [ set steps 1
311       hatch-ubiquinones 1 [ set shape "circle"
312         set color brown
313         set size 1]
314       hatch-ubiquinolns 1 [ set shape "circle"
315         set color orange
316         set size 1]
317       hatch-sites-ug2 1 [ set shape "circle"
318         set color black
319         set size 1
320         rt 180
321         fd -4.7
322         ask bounds-here [die]]
323       ask n-of 2 protons-1 [die]
324       ask min-one-of QOs [distance myself] [
325         set liens 2
326         hatch-sites-ug1 1 [ set shape "circle"
327           set color black
328           set size 1
329           rt 270
330           fd -4.7
331           ask bounds-here [die]]]
332     ]
333   ]
334 ]
335 ]
336 end
337
338 to move-matrice
339   fd 1
340   right random 20 - 10
341   left random 20 - 10
342   tilt-up random 20 - 10
343   if ycor > 0 [ set ycor -50 ]
344   if ycor < -50 [ set ycor 0 ]
345 end
346
347 to move-membrane
348   fd 1
349   right random 20 - 10
350   left random 20 - 10
351   tilt-up random 20 - 10
352   if ycor > 10 [ set ycor 0 ]
353   if ycor < 0 [ set ycor 10 ]
354 end
355
356 to move-inter
357   fd 1
358   right random 20 - 10
359   left random 20 - 10
360   tilt-up random 20 - 10
361   if ycor > 50 [ set ycor 10 ]
362   if ycor < 10 [ set ycor 50 ]
363 end
364
365 to rotation-Sdh1b
366   ask Sdh1bs [
367     if [color] of [bounds-at (-2 * 7 * sin 30) -3 0] of self = [pink] [
368       rt degrees
369       set degrees 0]
370     if [color] of [bounds-at (-2 * 7 * sin 30) -3 0] of self = [white] [
371       lt (43 - degrees)
372       set degrees 43]
373   ]
374 end
375
376 to movement
377   ask FADS [move-matrice]
378   ask succinates [move-matrice]
379   ask fumarates [move-matrice]
380   ask ubiquinones [move-membrane]
381   ask ubiquinolns [move-membrane]
382   ask protons-e [move-inter]
383   ask protons-i [move-matrice]
384 end
385
386 to leave-Sdh
387   if color = pink [
388     hatch-succinates 1 [
389       set shape "circle"
390       set color pink
391       fd 3]
392     hatch-sites-sf 1 [
393       set shape "circle"
394       set color black]
395     die]
396   if color = blue [
397     hatch-FADS 1 [
398       set shape "circle"
399       set color blue
400       fd 3]
401     hatch-sites-f 1 [
402       set shape "circle"
403       set color black
404       create-links-with [ Sdh1bs-at (-3 * cos x) (-3 * sin x) 0] of myself [tie]]
405     die]
406   if color = brown [
407     hatch-ubiquinones 1 [

```

```

408     set shape "circle"
409     set color brown
410     fd 3]
411   hatch-sites-uq1 1 [
412     set shape "circle"
413     set color black]
414   die]
415   if color = white [
416     hatch-fumarates 1 [ set shape "circle"
417       set color white
418       fd 3]
419     hatch-sites-sf 1 [ set shape "circle"
420       set color black]
421     die]
422   if color = orange [
423     hatch-ubiquinols 1 [ set shape "circle"
424       set color orange
425       fd 3]
426     hatch-sites-uq1 1 [ set shape "circle"
427       set color black]
428     die]
429 end
430
431 to leave-complexIII
432   if color = orange [
433     hatch-ubiquinols 1 [
434       set shape "circle"
435       set color orange
436       fd 3]
437     hatch-sites-ugh 1 [ set shape "circle"
438       set color black
439       set size 1]
440     die]
441   if color = yellow [
442     hatch-ubiquinones 1 [
443       set shape "circle"
444       set size 1
445       set color brown
446       fd 3]
447     hatch-sites-uq2 1 [ set shape "circle"
448       set color black
449       set size 1]
450     die]
451 end
452
453 to molecules-creation
454   create-FADS concentration-FAD
455   [ set shape "circle"
456     set color blue
457     set xcor random-xcor
458     set ycor random-float -50
459     set zcor random-zcor]
460   create-succinates concentration-succinate
461   [ set shape "circle"
462     set color pink
463     set xcor random-xcor
464     set ycor random-float -50
465     set zcor random-zcor]
466   create-fumarates concentration-fumarate
467   [ set shape "circle"
468     set color white
469     set xcor random-xcor
470     set ycor random-float -50
471     set zcor random-zcor]
472   create-ubiquinones concentration-uq
473   [ set shape "circle"
474     set color brown
475     set xcor random-xcor
476     set ycor random-float 6
477     set zcor random-zcor]
478   create-ubiquinols concentration-ugh
479   [ set shape "circle"
480     set color orange
481     set xcor random-xcor
482     set ycor random-float 6
483     set zcor random-zcor]
484   create-protons-e ph-ext [
485     set shape "circle"
486     set color magenta
487     set xcor random-xcor
488     set ycor random-float 50
489     if ycor < 10 [ set ycor 10 ]
490     set zcor random-zcor]
491   create-protons-i ph-int [
492     set shape "circle"
493     set color magenta
494     set xcor random-xcor
495     set ycor random-float -50
496     set zcor random-zcor]
497 end
498
499 to Sdh-creation
500   Sdh2s-creation
501   ask Sdh2s [
502     hatch-Sdh1as 1 [ set shape "circle"
503       set color red
504       set size 6
505       rt 30
506       fd 7
507       set heading 180]
508     hatch-Sdh1bs 1 [ set shape "circle"
509       set color yellow
510       set size 6
511     lt 30

```

```

512     fd 7
513     set heading 180
514     set degrees 0]
515     hatch-sites-uq1 1 [ set shape "circle"
516     set color black
517     set size 1
518     rt 0
519     fd -4.7]]
520     ask Sdh1s [
521     hatch-sites-sf 1 [ set shape "circle"
522     set color black
523     set size 1
524     lt 0
525     fd 3 ]]
526     ask Sdh1bs [
527     hatch-sites-f 1 [ set shape "circle"
528     set color black
529     set size 1
530     lt 90
531     fd 3
532     create-link-with myself [tie]]]
533     ask Sdh2s [
534     set liens 3]
535 end
536
537 to complexIII-creation
538     repeat nombre-complexIII [
539     create-Q0s 1 [set shape "circle"
540     set size 10
541     set color blue
542     set xcor random-xcor
543     set ycor 4
544     set zcor random-zcor
545     set heading 180]]
546     ask Q0s [
547     set liens 2
548     hatch-Q1s 1 [ set shape "circle"
549     set size 10
550     set color cyan
551     lt 90
552     fd 9.5
553     set heading 180]
554     hatch-sites-uqh 1 [ set shape "circle"
555     set color black
556     set size 1
557     rt 90
558     fd 4.7]]
559     ask Q1s [
560     hatch-sites-uq2 1 [ set shape "circle"
561     set color black
562     set size 1
563     lt 90
564     fd 4.7]]
565     ask Q1s [ set steps 1]
566 end
567
568 to Sdh2s-creation
569     let a nombre-Sdh
570     while [a != 0] [
571     create-Sdh2s 1 [ set shape "circle"
572     set color green
573     set size 10
574     setxyz random-xcor 4 random-zcor
575     set heading 180
576     set a a - 1]]
577 end

```

## Résumé

La mitochondrie est un organe où la production d'ATP a lieu via la chaîne respiratoire. Cette chaîne respiratoire est une chaîne d'électrons qui sont déplacés de protéines en protéines pour créer un gradient de protons. Parmi ces protéines, il y a la succinate déshydrogénase ou complexe II et le coenzyme Q-cytochrome c réductase ou complexe III. Le complexe II est un point d'entrée de la chaîne et le complexe III est le complexe qui suit le complexe II dans la chaîne d'électrons. Les protéines sont en mouvement lorsqu'elles réagissent. Il est possible de modéliser ces mouvements via des logiciels de représentation 3D comme Netlogo pour observer les modèles en action. Le but de ce projet est donc de modéliser les mouvements des macromolécules : la succinate déshydrogénase et du complexe III. Ce projet se fera sur l'interface Netlogo qui permet d'écrire des programmes informatiques pour modéliser des structures en 3D.