

Étude de cas : Conformation spatiale de molécules

Proposé par Pierre GLIZE
IRIT
Université Paul Sabatier, Toulouse, France
<http://www.irit.fr/SMAC>



Intérêt du problème



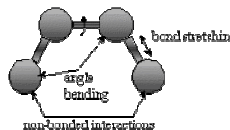
- **Biologie structurale et pharmacologie**
- **Médicament = ligand + protéine**
 - Ligand = partie « efficace »
 - Protéine = transporteur au sein des cellules
- **Deux sous-problèmes**
 - **Problème du « docking » moléculaire**
 - Appariement protéine - ligand
 - Ensemble de mécanismes et d'interactions durant la formation de complexes moléculaires
 - Algorithmes de simulation pour différents problèmes
 - **Problème du repliement (« folding ») moléculaire**
 - Déterminer la conformation stable d'une molécule
 - Partie essentielle → étude de cas

2

Interactions atomiques



- **Molécule = atomes liés par deux types de liaisons**
- **Interactions fortes**
 - Mise en commun d'électrons
 - Définissent des distances inter-atomiques quasiment stables
- **Interactions faibles**
 - Natures diverses
 - Interactions de van der Waals
 - Interactions électrostatiques
 - Liaisons di-hydrogènes
 - ...
 - Effets du solvant
 - Effet si nombreuses et entre voisins

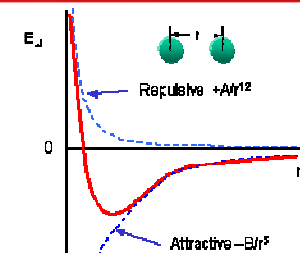


3

Énergie des liaisons faibles



- **Fonction d'énergie potentielle**
 - Interactions de van der Waals
 - Équilibre (rayon de vdW)
 - Suit une loi (Lennard-Jones, choisie)
 - Empirique, paramètres équation inconnue
- **Énergie potentielle globale d'une molécule**
 - Somme des énergies « faibles » entre couples d'atomes
- **La conformation spatiale est obtenue en**
 - Minimisant l'énergie potentielle de la molécule
 - Tout en respectant les contraintes des liaisons fortes



4



➤ Problème NP-complet

- Molécules réelles : repliement en 10^{-6} s
- Hypothèse: un jour pour simuler une nanoseconde
- → 30 années CPU !!

➤ Approches existantes

- Folding@home: distribue le calcul sur un réseau mondial
- Rosetta: compare une conformation donnée à une base de données

➤ Mais...

- On ne connaît pas tout à propos de la molécule
- L'énergie potentielle n'est pas connue

➤ Résolution par émergence

➤ Idéal: ...en un temps limité...