

Modélisation moléculaire

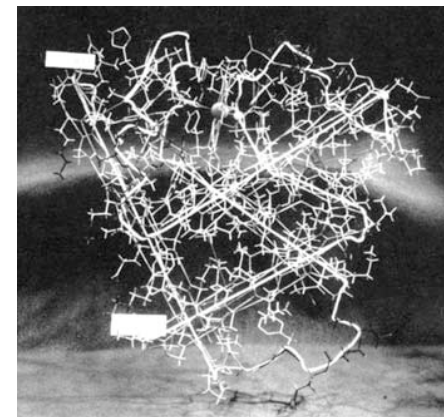
- Introduction
- Modèles moléculaires physiques
- Modèles moléculaires informatiques
- Boîtes à outils

Introduction

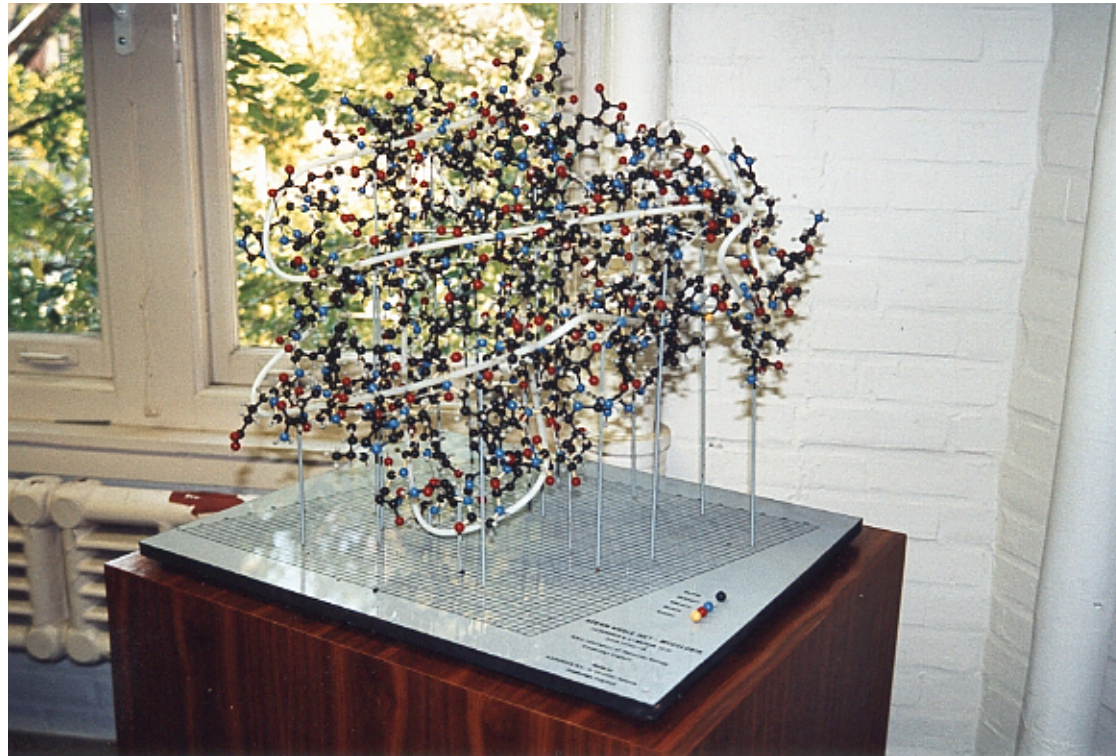
La visualisation informatique des macromolécules s'est fortement inspirée des représentations physiques développées depuis le début des études structurales des macromolécules.

Modèles moléculaires physiques

- Un des premiers modèles moléculaires est celui de la myoglobine par Kendrew et ses collègues en 1958.
 - Un modèle de 6 pi³ (5cm par Å) construit de boules de métal supportées par près de 2500 tiges de fer, à en perdre l'essentiel du modèle.
- Il reprend son modèle plus tard, en 1962, avec une représentation moins « conflictuelle ».



Myoglobine de A.A. Barker (1965)



Le « bender » de Byron

- Byron Rubin lorsqu'il travaillait comme cristallographe avec Jane Richardson dans les années 70 a inventé une machine à plier un fil de fer pour lui faire suivre le squelette d'une protéine (Rubin & Richardson 1972). Dans ces années là, la visualisation par ordinateur n'était pas encore répandue et les modèles à-la Kendrew étaient lourds et encombrants. Les modèles de Byron étaient les plus faciles à manipuler et à transporter.
- Un exemple de l'importance des modèles de Byron est survenu lors d'une conférence au milieu des années 70 alors qu'environ seulement une douzaine de structures de protéines avaient été déterminées. David Davies avait apporté un modèle « bender » de Byron du fragment Fab d'une immunoglobine et les Richardson avaient apporté un modèle de la dismutase superoxyde. En comparant les modèles, on s'est aperçu que les deux avaient des repliements similaires bien que les séquences n'ont qu'environ 9% d'identité. Cet incident est la première reconnaissance de l'occurrence de ce qu'on appelle aujourd'hui le domaine de la superfamille des immunoglobulines qui ne sont pas reliées par leurs séquences. Cet incident fut rapporté dans un article après la conférence.
 - Richardson et al. *J. Mol. Biol.* **102**:221-235 "Similarity of three-dimensional structure between the immunoglobulin domain and the copper, zinc superoxide dismutase subunit" 1976.

Sculpture moléculaire

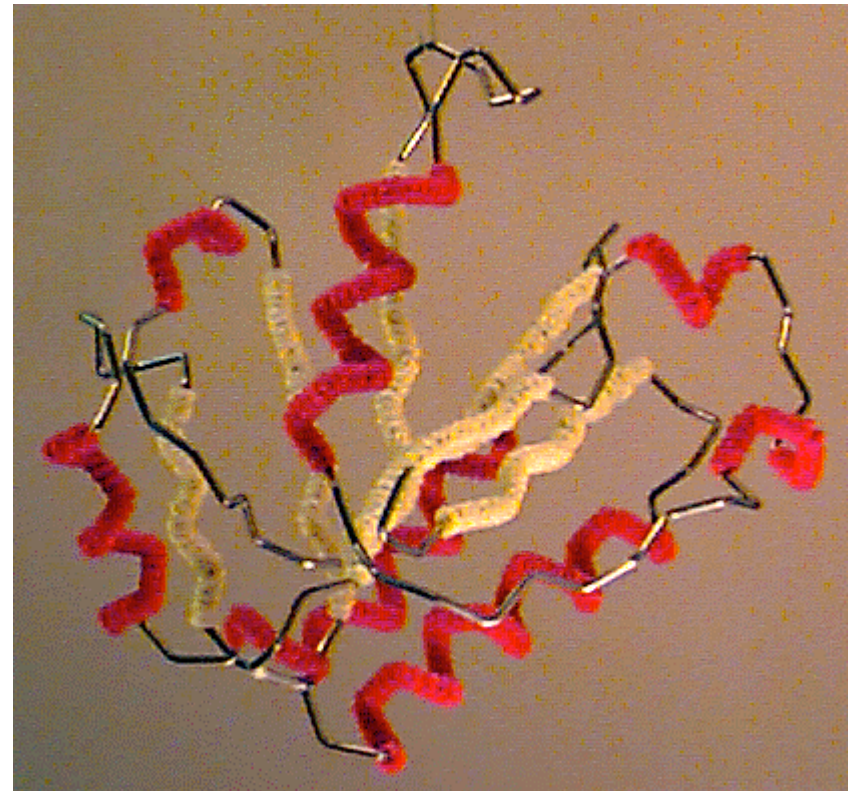
Après son idée d'un « bender », le cristallographe Byron Rubin s'est rendu compte que les machines utilisées par la compagnie Midas pour fabriquer des silencieux fonctionnaient sur le même principe mais à une échelle beaucoup plus grande. Il a alors collaboré avec l'usine locale pour construire le squelette de la rubredoxine de 5 pi de hauteur de tuyaux d'échappement d'acier inoxydable.



Sculpture de la collagénase neutrophile humaine par Bryon Rubin en exposition permanente au Smithsonian de Washington, ÉU.

Modèle cure-pipe

Squelette du domaine I (α/β) d'une intégrine d'adhésion leucocyte (1LFA). Les hélices sont en rouge et les brins en jaune. Modèle construit par Tim Herman en 1997.



Sculpture sur bois

Edgar Meyer
utilise le fraisage
contrôlé par
ordinateur pour
sculpter des
macromolécules,
typiquement en
bois (2000).



Lien disulfure

Acier peint

La rencontre des phéromones (mating pheromones) 2003, 0.9 mètres, © Julian Voss-Andreae.



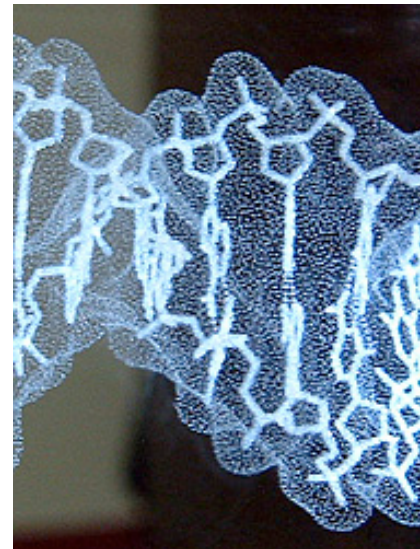
Rubin sur acier inoxydable

Byron Rubin est un cristallographe (1CRL, 1MNC, 1LPS, 1LPM) et l'inventeur du « bender » dans les années 70. Au début des années 2000, il a réalisé plusieurs sculptures de précision scientifique de l'hormone de croissance humaine (celle-ci en 2003), de l'hormone de stimulation folliculaire, de l'interféron beta (pour Serono), et de la protéase de VIH avec son inhibiteur (pour Pfizer). L'artiste cristallographe peut être contacté par courriel à l'adresse bhrxray@aol.com.



Sculpture au laser

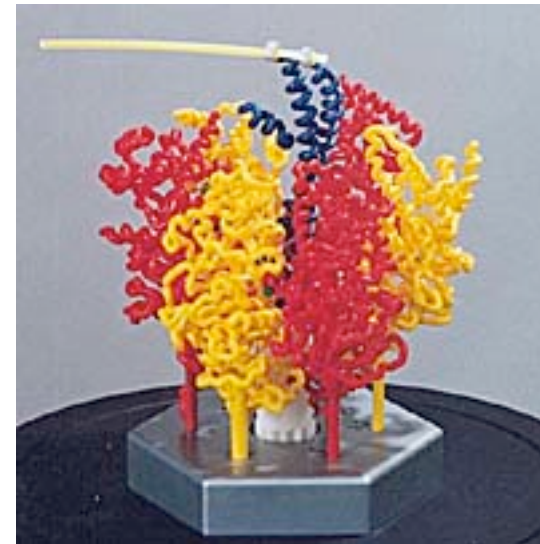
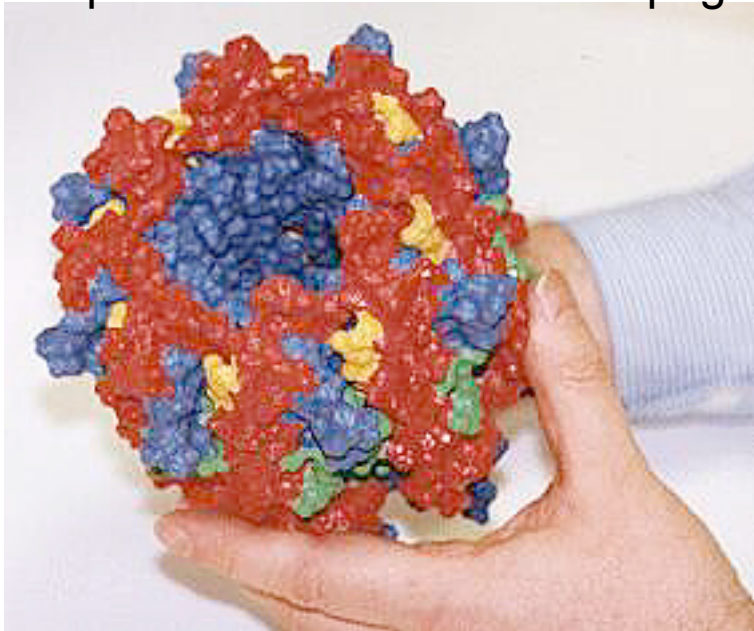
Le sculpteur Bathsheba Grossman sculpte la double-hélice de l'ADN dans un bloc de verre à l'aide d'un laser.



Vous pouvez envoyer vos PDB au sculpteur (www.bathsheba.com/crystalprotein/). Un coût selon la dimension de la protéine est ajouté à un \$95 initial par projet.

Prototypage rapide

À la fin des années 90, Michael Bailey (SD supercomputer center) a commencé à travailler avec Tim Herman (Milwaukee School of Engineering) sur une technologie nouvelle pour obtenir rapidement un modèle physique d'une protéine donnée. Des modèles spécifiques de qualité « recherche » ont commencé à être disponibles en 2000 à la compagnie 3D Molecular Designs.



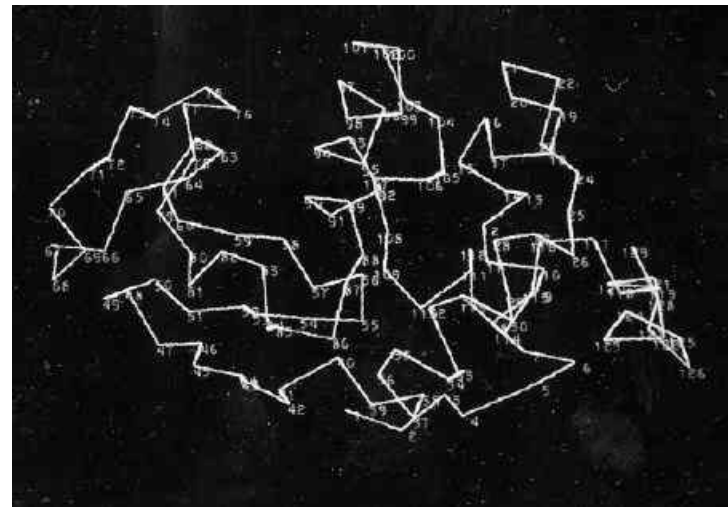
Hélice alpha de 10 pi

L'hélice alpha de Voss-Andreae en mémoire à Linus Pauling (2004, © Julian Voss-Andreae) qui a découvert l'hélice en 1951. Pour mettre en relief la différence entre l'environnement naturel et l'image cartésienne qu'on se fait de la nature, la pièce est peinte en rouge, couleur complémentaire au vert du feuillage l'entourant. La sculpture est placée devant la maison de Pauling au 3945 SE Hawthorne boul. à Portland en Oregon, nouveau centre Linus Pauling pour la Science, la paix et la santé.



Modèles moléculaires informatiques

Un des premiers systèmes de visualisation graphique sur ordinateur, en 1966 par Levinthal au MIT. Image se l'écran CRT avec le globe qui contrôle la direction et la vitesse de la rotation de l'image.

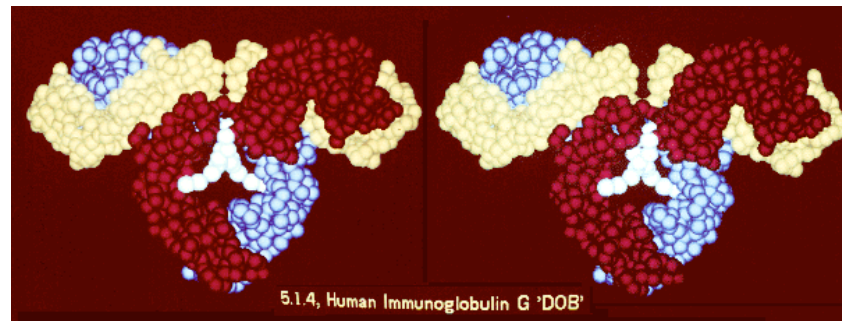


lysozyme

TAMS : Teaching aid for macromolecular structures



Carte de visualisation de type 101 pouvant accommoder les paires de diapos stéréo, incluse avec le système TAMS (1980).



Carbone alpha de l'immunoglobuline humaine.
Les carbohydrates en turquoise, la petite chaîne en jaune, les grandes chaînes en rouge et bleu. Vue stéréo en yeux-croisés.

Coût du TAMS

TAMS inclut des sections sur le lien peptidique, l'hélice-alpha, la structure beta, la structure tertiaire, la structure quaternaire, les groupes prosthétiques et les sites d'activités. 116 paires de diapos stéréo couleur viennent avec le visualisateur stéréo + 1 paragraphe pour chaque paires d'images + 1 question (avec sa réponse)!

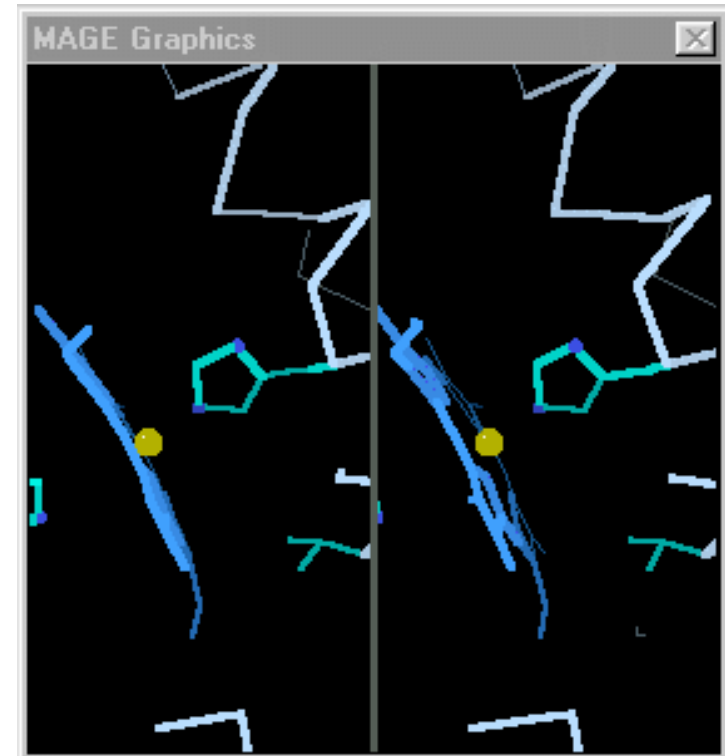
Les images furent créées avec une technologie graphique utilisant un frame buffer de 1 byte (256 couleurs) pour chaque pixel de l'écran. Le frame buffer coûtait \$65000 (acheté par les NIH), mais seulement \$12000 quelques années plus tard.

Ordinateurs Evans & Sutherland 1980-1990

Le système préféré des cristallographes dans les années 80, l'ordinateur fabriqué par Evans & Sutherland (www.es.com). Ces ordinateurs coûtaient \$250000 en 1985. Ils pouvaient afficher les cartes de densité électronique et permettre de filer manuellement une séquence d'acides aminés dans une carte. L'écran couleur pouvait montrer une chaîne d'acides aminés en format fil-de-fer et de la faire tourner en temps réel. Ces systèmes utilisaient une technologie graphique par vecteurs (vector graphics). Les rotations rapides étaient accomplies grâce à trois processeurs dédiés à la multiplication des matrices (un processeur par dimension X, Y et Z). Le logiciel qui venait avec ce système se nommait FRODO (maintenant Turbo-FRODO), originellement développé par Alwyn Jones en 1978. Une équipe dirigée par Jones a écrit plus tard le logiciel O, populaire auprès des cristallographes dans les années 90.

Kinemages par David & Jane Richardson en 1992

Les Richardson développent **kinemage** (pour **kinetic image**), et les programmes de support MAGE et PREKIN en 1992. Par vertu de leur implantation sur Macintosh, ce fut le premier programme qui permettait la visualisation moléculaire à grande échelle. Les programmes sont décrits dans un article du périodique Protein Science, et les programmes étaient distribués sur une disquette venant avec ce numéro du périodique. L'article du périodique inclut le manuel d'utilisation pour définir de nouvelles animations. Cinq années plus tard, plus de 1000 kinemages ont été créés pour compléter des articles de la revue Protein Science, dont la plupart venaient de Jane Richardson.



Animation MAGE de la transition déoxy à carbomony du hème de l'hémoglobine.

Rasmol par Roger Sayle en 1993

En 1989, Roger Sayle étudie l'informatique à Imperial College. Il invente le 2^{ième} algorithme le plus rapide pour afficher par ray-tracing une image ombragée.

En 1990, il entre aux études graduées à l'université d'Edinbourg, il poursuit le développement de son programme sous la direction du cristallographe Andrew Coulson. Son algorithme qui nécessitait un parallélisme peut maintenant fonctionner sur un seul processeur, sous Unix et plus tard sous Windows et Macintosh. Il développe son programme en version plus spécialisée et complète pour la visualisation moléculaire et en 1993 on commence à l'utiliser pour l'enseignement et pour les publications. Il offre généreusement son programme au monde scientifique lorsqu'il reçoit son Ph.D. en 1993. En janvier 1994, il est employé par Glaxo Wellcome qui continue de supporter le développement du logiciel gratuit Rasmol. En 1997, Roger Sayle arrête le développement de Rasmol mais en 1999 Herbert Bernstein et ses collaborateurs produisent la version 2.7 de Rasmol.

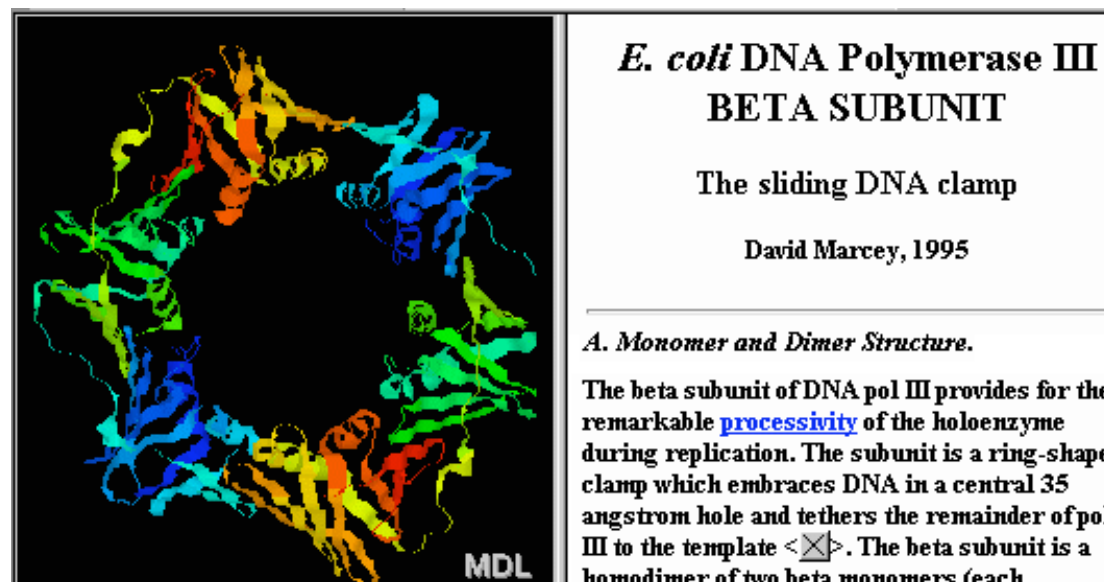
Le nom vient de **Raster** (tableaux de pixels sur les écrans) **Molecules**. Roger Sayle dit que ses initiales R.A.S. n'ont rien à voir avec le nom. C'est le geste de Roger Sayle de soumettre le code source C de Rasmol au domaine public qui a permis de le récupérer par la suite. Des dérivés du code source de Rasmol inclut MDL Chemscape Chime et Molecular Simulation WebLab.

On croit que le nombre d'utilisateurs de Rasmol dépasse aujourd'hui le million.



Oxy-hémoglobine zooming en oxy-hème (1HHO). Image animée.

MDL Chime



Bryan van Viet et Tim Maffett chez MDL Information Systems, Inc. ont amorcé le développement de Chime (CHemical mIME), un visualisateur de la forme d'un plug-in de fureteur comme Netscape. Chime utilise une adaptation du rendu et des commandes de Rasmol. Chime contient environ 16000 lignes de code source de Rasmol convertit en C++. Ajoutées à ces lignes, 80000 lignes additionnelles et vous obtenez la version 1.0 de Chime. Franklin Adler, Jean Holt, et d'autres ont complété la version 2.0.

Chime 1.0 a été annoncé le 31 décembre 1997 et Chime 2.0 le 3 novembre 1998. La combinaison d'un fureteur et de Chime offre plusieurs avantages sur Rasmol pour des présentations éducatives, en particulier au début de 1997 plusieurs auteurs ont publié environ 30 présentations de molécules sur le Web. Par la suite, on a ajouté une interface permettant de charger et d'exécuter des routines spécialisées ou d'offrir une interface à-la Rasmol.

Boîtes à outils

- Birdwash (<http://yoda.imsb.au.dk/birdwash>)
Modélisation dans le sens des cristallographes avec des outils pour manipuler des cartes de densité électronique.
- MMTK (<http://dirac.cnrs-orleans.fr/programs/mmtk.html>)
Molecular Modeling Toolkit. Simulations moléculaires plutôt que construction de modèles, fait suite au MBT (Molecular Biology Toolkit).
- Art Olson (www.scripps.edu/pub/olson-web) pour la visualisation et la manipulation.
- MC-Core (<http://www-lbit.iro.umontreal.ca>) pour la manipulation et la construction de modèles d'ARN.