

P. CHARLIER, O. DIDEBERG, G. DIVE,  
J.M. GHUYSEN, J. LAMOTTE-BRASSEUR, J.P. WERY.

Dossier

PAN-INFO'83

# APPLICATIONS DE L'INFORMATIQUE DANS L'ETUDE DES MECANISMES ENZYMATIQUES A L'EHELLE MOLECULAIRE.

MM. CHARLIER P., DIDEBERG O., DIVE G., GHUYSEN J.M., LAMOTTE-BRASSEUR J., WERY J.P. Service de chimie analytique et de chimie pharmaceutique de l'Université de Liège

Après isolement et purification des protéines, c'est la cristallographie rayons X qui introduit l'outil informatique dans le cadre général de la relation entre la structure tridimensionnelle de ces macromolécules et leur activité catalytique.

Dès la première étape, la mesure et l'enregistrement des intensités diffractées nécessite l'emploi d'un ordinateur dédié. Le laboratoire de cristallographie de notre Université vient de recevoir un nouvel appareillage ultra moderne SIEMENS-STOE connecté à un PDP LSI 11 adapté aux exigences de l'acquisition de données en temps réel. Après collecte de différents lots d'informations, leur traitement algébrique conduira à la représentation 3D de la densité électronique expérimentale à haute résolution. Cette étape, longue et complexe, est réalisée au moyen d'une chaîne de programmes principalement exécutés en traitement par lots sur des ordinateurs puissants tels que l'IBM 4341 du Centre de Calcul.

Bien plus que l'exécution séquentielle de différents logiciels, ce traitement informatique implique l'intervention du cristallographe à chaque maillon de la chaîne pour guider l'analyse à travers un réseau plus ou moins compliqué suivant la nature des composés étudiés, l'adéquation des algorithmes et le volume d'information.

Au cours de ce travail, il est indispensable de visualiser les propriétés de la molécule en cours d'affinement à partir de la densité électronique et de l'ensemble des coordonnées cartésiennes qui en découlent. Pour ce faire, un outil graphique à haute résolution, de préférence en couleurs, permet la représentation en temps réel de la molécule en tout ou en partie. Cette étape implique l'accès à un matériel très sophistiqué associé à une puissante unité centrale dédiée. Dans ce domaine en pleine évolution technologique, les systèmes graphiques connaissent un développement exceptionnel dont les implications au niveau scientifique ne sont encore qu'à

peine ébauchées. La technique du tube à balayage rivalise de plus en plus avec celle du tube à mémoire tout en ouvrant, à moindre coût, l'accès à de nouvelles techniques de visualisation et d'animation. Dans une configuration idéale, ces stations graphiques comprennent plusieurs processeurs associés à la gestion du moniteur, à la transformation 3D de l'objet graphique, et même des algorithmes câblés de vu-caché, le tout relié à un ordinateur 32 bit par une connexion DMA.

Dans ce contexte d'informatique partagée entre plusieurs systèmes, l'aspect banque de données s'insère à différents niveaux. Ainsi, par exemple, la banque de structures des protéines, riche de 150 composés environ, permet-elle la comparaison géométrique des cavités enzymatiques d'un ensemble de protéines catalysant le même type de réaction.

De même, la banque de données cristallographiques de Cambridge contient environ 35.000 structures de « petites » molécules. Un ensemble de logiciels de gestion, d'interrogation, de visualisation sont de précieux outils de recherche d'analogies et de différences entre substrats et inhibiteurs potentiels.

Ainsi, l'étude du mécanisme d'action d'une enzyme peut-elle être abordée par différentes voies d'accès. En plus de l'approche géométrique, l'analyse des propriétés électroniques et énergétiques de molécules modèles permet l'étude des interactions entre substrats ou inhibiteurs avec les sous-sites catalytiques. Les méthodes de la chimie quantique font appel, à nouveau, à des ordinateurs de vocations et de performances très différentes. L'outil graphique et le logiciel de représentation 3D des propriétés électroniques calculées - densité et potentiel électrostatique - rencontrent ainsi les impératifs de la cristallographie tout en nécessitant un logiciel plus spécifiquement adapté aux représentations de surfaces d'énergie potentielle ou des surfaces d'interaction entre molécules.

Au préalable, le calcul des différents « chemins de réaction » le long desquels le système moléculaire peut se réorganiser, requiert un temps CPU impressionnant de l'ordre d'une cinquantaine d'heures par point critique de la surface pour une réaction mettant en interaction une vingtaine d'atomes environ. L'utilisation simultanée de plusieurs ordinateurs est devenue presque indispensable. D'autre part, les algorithmes d'optimisation non linéaire appliquée dans ces calculs associée à l'ensemble des programmes des logiciels d'intérêt plus général tels que S.A.S. Pour mieux répondre aux exigences de travaux aussi lourds, les programmes récemment développés par les laboratoires de chimie théorique sont orientés soit vers des machines dédiées soit vers des super ordinateurs tels que le CYBER 205 ou le CRAY 1.

Ainsi, d'étape en étape, du mini ordinateur au maxi ordinateur de la génération future, l'informatique est un outil quotidien de recherche dans le domaine du « drug design ». Impliquant à la fois des ordinateurs dédiés et des ordinateurs communs à de nombreux utilisateurs, on peut réaliser aisément, sans trop rêver, l'intérêt de relier entre elles ces différents machines par un réseau de communication au protocole standardisé.

C'est dans l'étude du mécanisme d'action des enzymes à activité carboxypeptidasique - transpeptidasique isolées et purifiées dans le laboratoire du Professeur J.M. Ghuysen que cet aspect informatique de la relation structure - activité est actuellement développé.

