

Remplacement Moléculaire sans Modèle Atomique de Haute Qualité

http://afmb.cnrs-mrs.fr/aci_bio/index.html

CONTEXTE

Le remplacement moléculaire (RM) est une des deux méthodes utilisées pour résoudre la structure des macromolécules biologiques. L'avantage du RM sur l'autre méthode, MAD, est que le RM a besoin d'un seul jeu des données de diffraction des rayons X par des cristaux natifs de la macromolécule concernée et est donc beaucoup plus simple au niveau expérimental. Par contre, cette méthode a besoin d'un modèle atomique assez complet et précis d'une molécule homologue.

Durant ces dernières années, de grandes améliorations ont été apportées aux algorithmes du RM, en particulier grâce aux travaux de chercheurs français. Néanmoins, l'absence de modèles de bonne qualité reste l'obstacle principal dans la résolution d'un grand nombre de structures macromoléculaires par le RM.

OBJECTIFS

Il existe une masse critique d'experts du RM mathématiciens, physiciens et biologistes dans des laboratoires du CNRS, des universités et d'autres organismes de recherche français qui sont prêts à collaborer pour concevoir de nouveaux algorithmes et développer des logiciels pour dépasser cet obstacle. Plusieurs propositions pratiques ont été formulées. Le projet collaboratif repose sur la construction de modèles de recherche à partir de structures peu homologues, par la technique des modes normaux (M. Delarue, P. Dumas) ou par interpolation des positions des éléments de structure secondaire. Les calculs seront ensuite effectués grâce aux nouveaux algorithmes automatiques du logiciel AMoRe (J. Navaza) et les solutions seront trouvées par des techniques de clustérisation (S. Urzhumtsev). L'approche sera également complétée par la visualisation de l'empilement moléculaire (A. Roussel) ce qui actuellement n'existe dans aucun système de RM. Afin de réaliser ce projet ambitieux, il est nécessaire de créer un lien très fort entre les différents partenaires. Cette tâche sera remplie par un chercheur postdoctorant dont le travail sera géré par l'ensemble des experts mentionnés ci-dessus.

Ce projet aura également comme conséquence d'automatiser la résolution de structure par RM, ce qui aura des retombées internationales tout particulièrement dans le cadre des projets de Génomique Structurale

PROJET

Interfacer les logiciels développés dans les équipes participantes dans le but de créer une plateforme intégrée pour le remplacement moléculaire

RESULTATS

L'étude des 'Modes Normaux' d'une protéine permet de prédire les variations de sa forme. Les différentes parties du modèle se déplacent, en général, dans différentes directions avec des fréquences également différentes. Une telle décomposition du mouvement permet d'en identifier les composants principaux et de limiter l'étude des variations du modèle à ces modes. Les mouvements que la méthode des modes normaux prend bien en compte sont les mouvements collectifs et de grande amplitude (en sélectionnant les modes de basse fréquence). L'équipe de Marc Delarue, en collaboration avec Philippe Dumas, a développé un logiciel de calcul des modes normaux appelé NM_Ref. (<http://lorenz.immstr.pasteur.fr/website/index.html>).

Le logiciel Turbo-Frodo est un programme de construction et de manipulation de modèles 3D de macromolécules. Afin d'ouvrir l'accès à ce programme au plus grand nombre, une nouvelle interface graphique a été développée par l'équipe d'Alain Roussel. Cette interface facilitera notamment l'étude des alignements structuraux multiples dans le but de la génération de modèles pour le remplacement moléculaire. (<http://afmb.cnrs-mrs.fr/rubrique113.html>)

CALENDRIER

2004	Avril (Paris) Réunion générale
2004	Octobre Démarrage du financement
2005	Avril (Paris) Réunion générale

EQUIPES IMPLIQUEES

M. Delarue / Institut Pasteur / Paris
P. Dumas / IBMC / Strasbourg
J. Navaza / VMS / Gif sur Yvette
T. Prangé / Cristallog. et RMN Biologique / Paris
A. Roussel / AFMB / Marseille
A. Urzhumtsev / LCM3B / Nancy

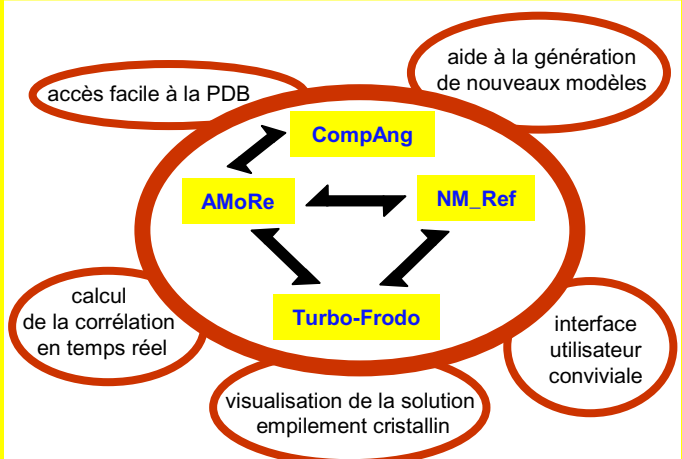
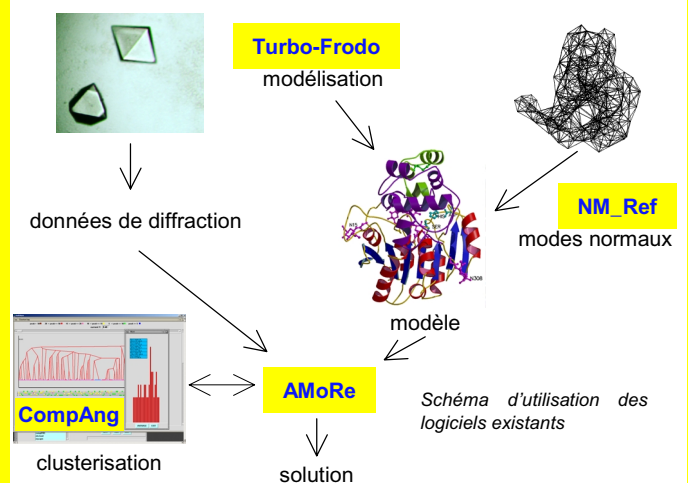
MOTS CLES

Structure des macromolécules biologiques, Remplacement moléculaire, Cristallographie aux rayons X, Biologie structurale, Développement de logiciels.

PUBLICATIONS PRINCIPALES

M. Delarue and P. Dumas. On the use of low-frequency normal modes to enforce large amplitude and collective movements in the refinement of macromolecular models. P.N.A.S. (2004) 101: 6957-6961
T. Perrier, P. Legaigneur, C. Cambillau and A. Roussel. New tools for structure alignment analysis in the program Turbo-Frodo. In preparation.

INTEGRATION DES LOGICIELS



plateforme intégrée pour le remplacement moléculaire