

**Zeitschrift:** Tracés : bulletin technique de la Suisse romande  
**Band:** 129 (2003)  
**Heft:** 23: Protéomique

**Artikel:** La danse virtuelle des protéines  
**Autor:** Kaestli, Françoise  
**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-99257>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 13.10.2024

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

# La danse virtuelle des protéines

Visualiser à l'échelle atomique des réactions chimiques est désormais possible grâce à la puissance et à la rapidité de certains appareils. Les coûts de telles expériences restent cependant élevés, les risques aussi, lorsqu'on travaille avec des éléments toxiques. Dans l'univers des molécules, la palme de la complexité revient à l'heure actuelle aux protéines, notamment à la famille particulière des enzymes, dont le fort pouvoir catalytique joue un rôle essentiel dans l'activation de réactions moléculaires. D'où l'idée d'Ursula Röthlisberger, professeure du Laboratoire de chimie et biochimie computationnelles de l'EPFL, de focaliser sa recherche sur la simulation de telles expériences. Son objectif est la construction d'une représentation tridimensionnelle dynamique des molécules. En effet, les séquences en deux dimensions d'une protéine sont accessibles par les appareils de spectrométrie de masse, en revanche, la façon dont ces chaînes s'enroulent est loin d'être maîtrisée. Or leur géométrie est déterminante pour la compréhension du fonctionnement d'un système : elle permet d'identifier les zones actives et, grâce à une modélisation réaliste des forces en jeu, de suivre une réaction.

## Mécanique classique, mécanique quantique et dynamique moléculaire

Derrière le côté ludique et esthétique, plaisant pour le néophyte, d'une mise en scène de réactions chimiques se cache la synthèse de multiples compétences. La simulation de réactions à l'intérieur de la cellule allie des connaissances théoriques de physique et chimie à celles qu'apporte la biologie moléculaire. Dans son laboratoire virtuel, Ursula Röthlisberger convoque les protéines pour en étudier les comportements chimiques. Tout son art consiste à doser savamment les différentes théories appelées à la rescousse. Souvent, la structure initiale et finale de la protéine étudiée est livrée par la cristallographie et le recours intensif à des bases de données existantes. Puis les forces en jeu sont calculées. Comme les

réactions chimiques reposent sur les changements de la répartition électronique à l'intérieur de la molécule et que les électrons présentent des dimension et masse minimales, on s'appuie sur les lois de la mécanique quantique. Or, faute de méthodes de calcul adéquates, cette physique-là s'en tient généralement à des systèmes limités à quelques atomes et travaille à des températures proches du zéro absolu, peu compatibles avec l'étude de processus biologiques. Pour la prise en compte d'un grand nombre de particules - jusqu'à un millier d'atomes à température ambiante - on fait appel à la dynamique moléculaire, développée ces dernières années : en ciblant les modèles quantiques sur la partie active de la réaction, tandis que les modèles de mécanique classique et de dynamique moléculaire sont appliqués au reste de la chaîne, on obtient des modèles numériques efficaces et simples, autorisant la visualisation directe de réactions chimiques dans des systèmes complexes.

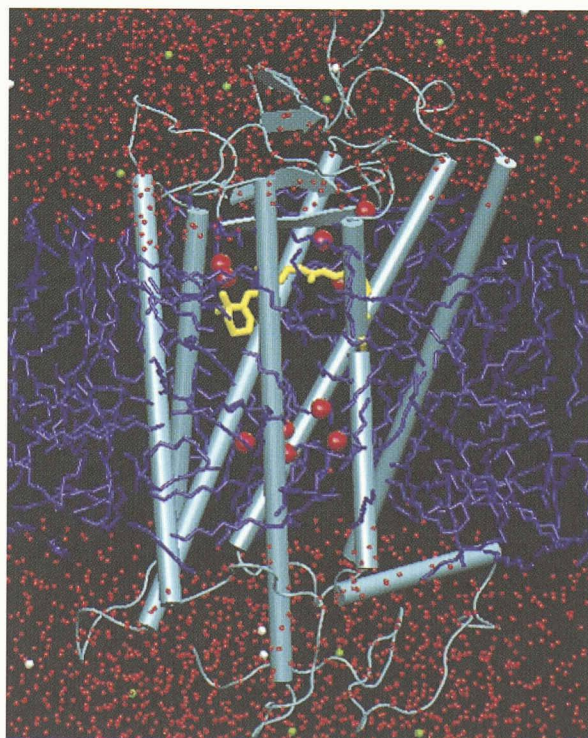


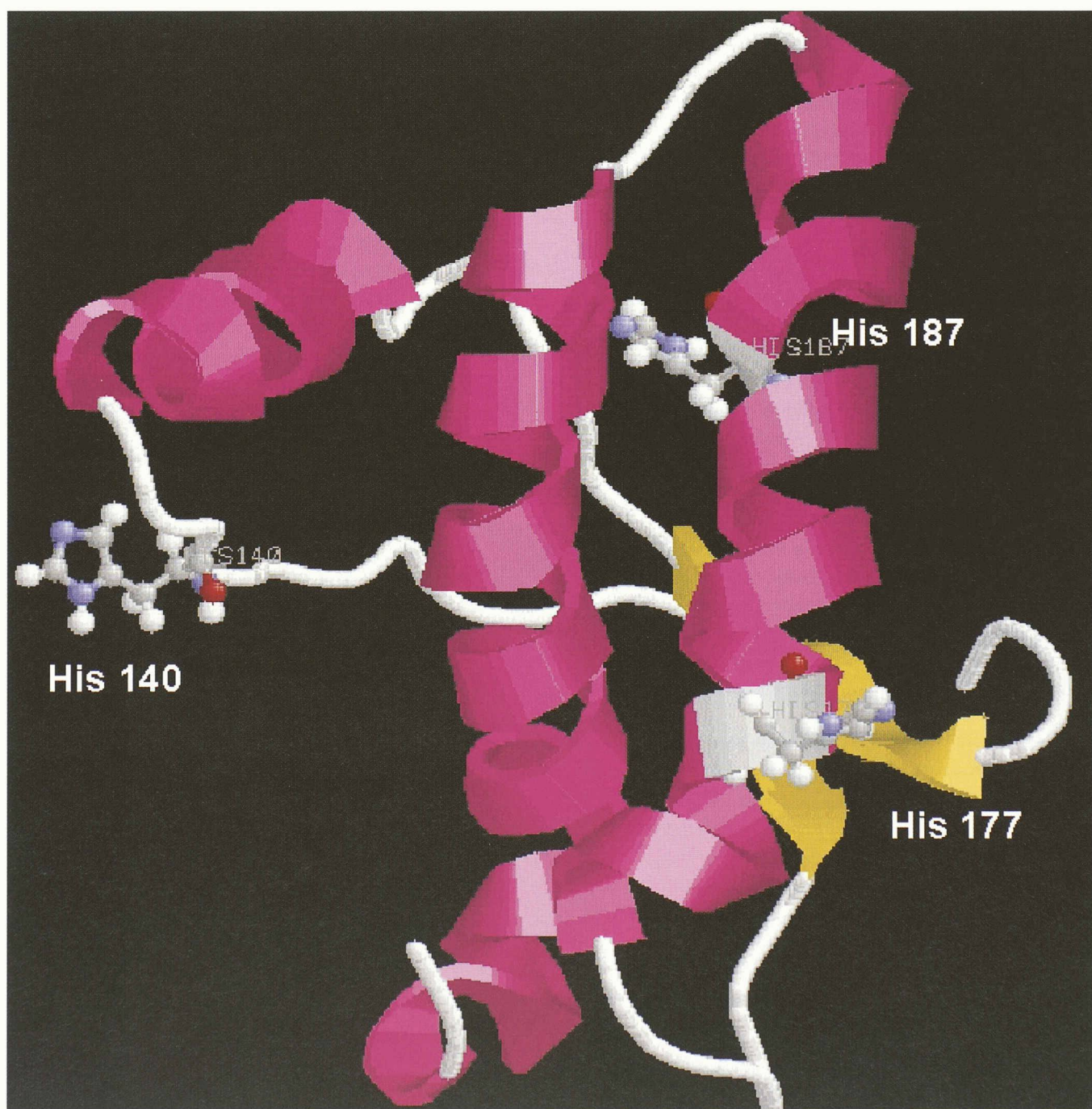
Fig. 1 : La rhodopsine modélisée sur ordinateur. La protéine, en bleu, contient sept hélices transmembranaires, au centre desquelles se trouve le rétinol, en jaune. La configuration de ce système se modifie sous l'action d'un rayon lumineux.

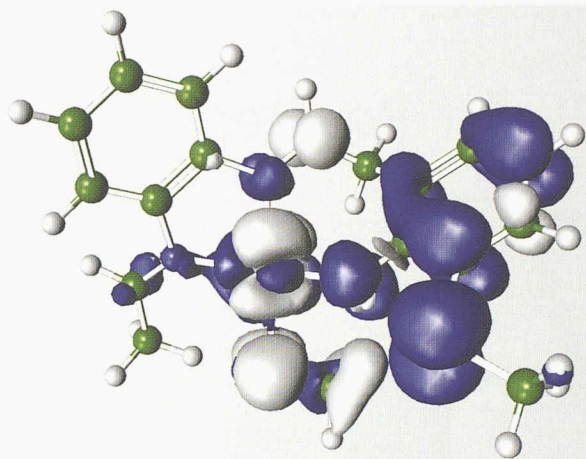
Fig. 2 : Pour comprendre comment le prion passe d'une forme saine à une forme pathologique, le Laboratoire de chimie et biochimie computationnelles de l'EPFL reconstitue virtuellement la manière dont la molécule se lie à des ions métalliques tels le cuivre.

Fig. 3 : Imiter et synthétiser de nouvelles molécules utilisables comme biocatalyseurs est une tâche facilitée par les outils de simulation. Ici, un composé synthétique de petite dimension, inspiré de l'enzyme galactose oxidase, qui agit comme catalyseur d'oxydation.

Fig. 4 : Modélisation du site actif pour le glucose de l'hexokinase I humaine, comme cible pour l'étude de ligands radioactifs spécifiques

Fig. 5 : Une enzyme du virus HIV étudiée comme cible des thérapies anti-sida (Images de synthèse du Laboratoire de chimie et biochimie computationnelles, EPFL)





3

### Applications en recherche clinique de pointe

Un des projets du Laboratoire de chimie et biochimie computationnelles consiste à simuler les processus chimiques se déroulant sur la rétine à la réception d'un signal lumineux. Parmi les protéines présentes dans les bâtonnets de la rétine, la rhodopsine (fig. 1) joue un rôle fondamental : elle contient une molécule photosensible, le rétinal, qui modifie sa configuration sous l'action d'un rayon lumineux, changement qui se propage à d'autres protéines. La compréhension de cette réaction est vitale pour soigner des maladies de la rétine ou développer des commutateurs optiques.

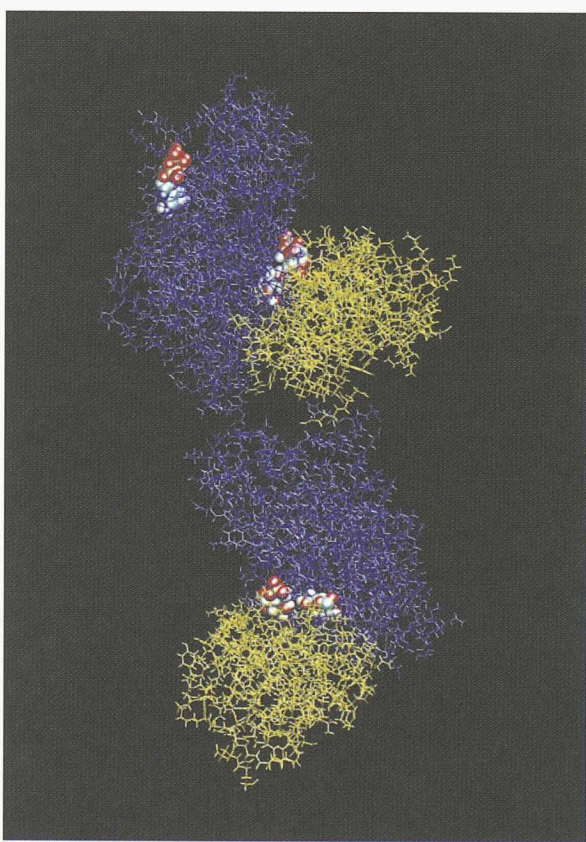
Mme Röthlisberger et son équipe traquent aussi les mécanismes de transformation du prion, de sa forme saine à sa forme pathogène, dans un projet lancé par le professeur K. Wüthrich à l'Ecole polytechnique de Zurich. Plusieurs expériences ayant montré que cette protéine se lie à des ions métalliques, notamment au cuivre, les Lausannois tentent d'éclaircir ce processus par le biais de la simulation (fig. 2).

L'ordinateur est aussi utilisé pour concevoir de nouvelles molécules - dites biocatalyseurs - destinées à réaliser certaines réactions chimiques de façon plus efficace que ne le permettent les réacteurs actuels. Cette imitation de la nature pose de difficiles problèmes aux nombreuses équipes de recherche qui s'y essaient et qui, à ce jour, n'ont produit que des molécules dotées d'une faible activité. Réduire la complexité du système à une liaison chimique synthétique nécessite en effet une bonne connaissance des mécanismes en jeu. A nouveau, grâce à la simulation des différents composants de la protéine, l'activité chimique peut être directement testée (fig. 3 et 4). La simulation facilite aussi la production de protéines synthétiques car elle permet, à moindres frais, de choisir les conditions optimales d'une réaction. Un exemple typique est donné par la protéase HIV-1, une enzyme du virus HIV, cible des thérapies anti-sida (fig. 5). De la bonne compréhension des mécanismes en jeu dépend la mise au point d'un traitement efficace.

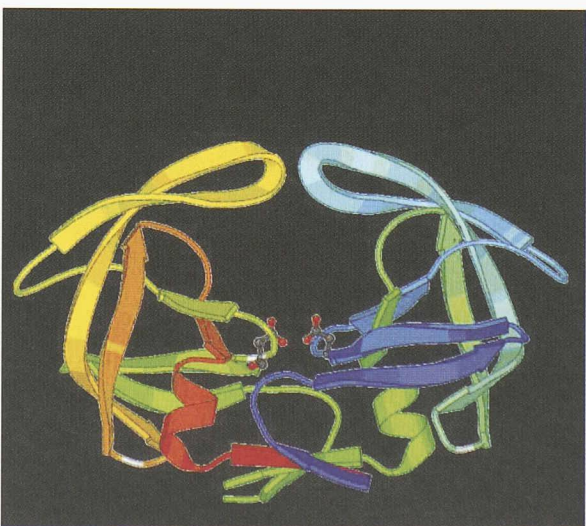
Françoise Kaestli, rédactrice responsable  
de la rubrique nouvelles technologies

#### Références

URSULA RÖTHLISBERGER ET AL. : « Das virtuelle Labor: Moleküle aus dem Computer », *Bulletin ETH Zürich* N° 282, septembre 2001



4



5