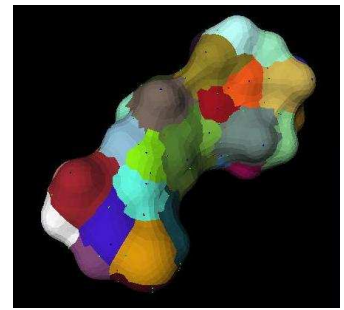


Géométrie  
des Surfaces Moléculaires  
et Applications

Proposition de stage de DEA  
2002-2003



**Titre du stage :** Géométrie des Surfaces Moléculaires et Applications

**Mots-clés :** Biologie structurale, Surfaces Moléculaires, Docking, Protéines, Structures Ternaires, Géométrie Algorithmique

**Durée :** 4-6 mois, à partir de Février 2003

**Encadrant :** Frédéric Cazals

**Fonction :** Charge de Recherches INRIA, projet Prisme

**Laboratoire :** Project PRISME, INRIA Sophia-Antipolis, 2004 route des Lucioles, – BP 93, F-06902 Sophia-Antipolis

**Téléphone :** Votre téléphone : +33 (0)4 92 38 71 88

**Télécopie :** Votre fax : +33 (0)4 92 38 76 43

**Mél :** Votre adresse : Frederic.Cazals@inria.fr

**www** <http://www.inria.fr/prisme>, <http://www.inria.fr/prisme/personnel/cazals>

## 1 Domaine du stage

La biologie structurale s'intéresse au rapport entre la structure des molécules et leur fonction biologique. La compréhension de la fonction d'une molécule passe par l'intelligence de la formation des complexes auxquels la molécule participe, de telle sorte que les mécanismes et interactions intervenant lors de la formation de tels complexes occupent une place centrale. Ces mécanismes et interactions varient bien sûr en fonctions des molécules impliquées (acides nucléiques, protéines, petites molécules), mais un certain nombre d'invariants tant géométriques que physico-chimiques se retrouvent dans tous les cas et sont généralement recouverts par le terme *docking*.

L'étude informatique i.e. à priori plutôt qu'expérimentale du docking a une longue histoire académique et nombre d'algorithmes<sup>1</sup> sont utilisés en routine tant dans le milieu académique que par les laboratoires pharmaceutiques.

Un problème récurrent mentionné par les utilisateurs est néanmoins la relative précision des prédictions, et en particulier la prédiction de complexes *faux-positifs* i.e. de complexes qui bien que prédits comme étant stables s'avèrent ne pas l'être en pratique. L'objectif de ce stage est de contribuer à l'état de l'art des algorithmes de docking et des questions connexes en proposant des filtres géométriquement plus précis, et prenant également en compte les propriétés physico-chimiques des molécules.

<sup>1</sup>FlexX, FTDock, Gold, HINT, MidasPlus, Multi-Dock,...

## 2 Description détaillée du travail

La théorie des systèmes dynamiques décrit le comportement de systèmes régis par des systèmes d'équations différentielles [JdM82]. (Un exemple classique de tel système est le système proies-prédateurs régi par les équations de Lotka-Volterra.) Certains systèmes dynamiques, lorsqu'ils sont définis pour des surfaces de  $R^3$ , permettent de décomposer ces surfaces en régions "homogènes" en utilisant le complexe de Morse-Smale. Considérons e.g. la surface accessible au solvant, sous forme triangulée, d'une molécule de retinal —voir images ci-dessus. Une partition de cette surface [CCL03; images ci-dessus] peut être obtenue en calculant la décomposition de Morse-Smale du champs de gradient associé à la fonction de Connolly [Con86a,Con86d] de la surface.

L'objectif du présent stage est de contribuer aux questions suivantes :

1. concevoir un algorithme de docking utilisant la partition de Morse-Smale ainsi que les propriétés physico-chimiques des surfaces moléculaires.
2. tester et calibrer ces algorithmes sur plusieurs complexes moléculaires —e.g. issus de la PDB.
3. proposer un algorithme de calcul de la partition basé sur les sphères de Van der Waals et non plus une triangulation de la surface moléculaire.

En fonction de la formation et des goûts de l'étudiant(e), les contributions pourront être de trois ordres : conception et/ou implémentation et/ou validation des algorithmes.

## 3 Bibliographie

**Con86d** Connolly, M. L. (1986d). Shape complementarity at the hemoglobin a1b1 subunit interface. *Biopolymers* 25 : 1229-1247.

**Con86a** Connolly, M. L. (1986a). Measurement of protein surface shape by solid angles. *J. Mol. Graphics* 4 : 3-6.

**LEW98** J. Liang, H. Edelsbrunner, and C. Woodward. (1998) Anatomy of protein pockets and cavities : Measurement of binding site geometry and implications for ligand design. *Protein Science*, 7, 1884-1897. (<http://cast.engr.uic.edu/cast>)

**CCL03** F. Cazals and F. Chazal and T. Lewiner, Molecular shape analysis based upon the Morse-Smale complex and the Connolly function, en preparation, 2003.

**CV02** C.J. Camacho and S. Vajda, Protein-protein association kinetics and protein docking, *Curr. Opin. Struct Biol* 2002 Feb ;12(1) :36-40.

**HKE02** A. Heifetz and E. Katchalski-Katzir and M. Eisenstein, Electrostatics in protein-protein docking, *Protein Sci* 2002 Mar ;11(3) :571-87

**JdM82** P. Jacob and W. de Melo, *Geometric Theory of Dynamical Systems*, Springer-Verlag, 1982.

## 4 Commentaires

1. Goûts prononcés souhaitables pour la biologie structurale, la géométrie, et la programmation.
2. Possibilité probable de continuer en thèse, avec un sujet à la croisée des chemins de la géométrie et de la modélisation moléculaire.
3. Stage rémunéré selon les conventions habituelles avec l'INRIA. Pas de contrainte de nationalité.

## 5 Environnement informatique

**Système, machines** PC Linux

**Géométrie** bibliothèque CGAL —[www.cgal.org](http://www.cgal.org)

**Manipulation de modèles moléculaires** vmd —[www.ks.uiuc.edu/Research/vmd](http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd)