

Q1 :

Répondez aux questions suivantes :

- Pourquoi cherche-t-on le minimum de l'énergie moléculaire ?
- Explicitez les principes de fonctionnement des algorithmes déterministes et stochastiques : quelles sont leurs avantages et leurs inconvénients ?
- Quels sont les critères de la réussite dans la minimisation ?

Q2 :

Un chercheur travaille sur la détermination de la structure tridimensionnelle d'une protéine de 120 acides aminés. Pour commencer, il a construit un modèle de la molécule à partir de la séquence primaire connue, avec un logiciel analogue à Chem3D mais fonctionnant sous UNIX. Puis, un de ses collaborateurs lui a envoyé une liste de distances inter-protoniques, issues de l'étude RMN de la protéine en solution. Ceci lui a permis de réaliser une série de simulations de dynamique moléculaire sous contraintes.

Le chercheur a réalisé 20 simulations consécutives de dynamique moléculaire (avec un point de départ différent en terme de coordonnées et vitesses des atomes) selon le protocole suivant, basé sur l'algorithme de recuit simulé :

- le pas d'intégration des équations de Newton de 5 fs ;
- les constantes de force sur les contraintes de distances de 100 kcal/mol/Å² ;
- le système est chauffé rapidement à 1000K, puis refroidit jusqu'à la température de 300K en 10 ps ;
- la configuration obtenue en fin de simulation est minimisée en utilisant l'algorithme de gradients conjugués, se terminant quand la dérivée du champ de force par rapport aux distances interatomiques devient inférieure à 1 kcal/mol/Å.

Pour finir, le chercheur a superposé les structures obtenues à l'issue de ces 20 tentatives, pour mettre en évidence l'existence de régions flexibles dans la molécule étudiée. Puis, il a décrit ses démarches et les résultats dans un article, envoyé au *Journal of Irreproducible Results* (<http://www.jir.com>). L'article n'a pas été accepté...

En tant que rapporteurs employés par le journal, vous êtes responsables de ce rejet. Justifiez votre décision en indiquant toutes les lacunes et/ou les erreurs dans la démarche du chercheur. Donnez une justification de vos critiques (c'est-à-dire : explicitez les raisons d'un problème éventuel et suggérez les améliorations possibles).

Q3 :

Questions diverses :

- A la fin de la procédure décrite en **Q2** on obtient une famille de structures. Quels sont les critères pour extraire un sous-ensemble de meilleures structures ?
- Dans l'analyse de résultats finaux, peut-on comparer les énergies de deux molécules différentes ? Et de deux conformations différentes d'une seule molécule ? Justifiez vos réponses.
- Qu'est-ce que c'est le *docking* ? Quels sont les termes de champ de force qui jouent le rôle essentiel dans la procédure de *docking* ? Pourquoi ?