

CT7: Dynamique moléculaire appliquée à la Biologie

Yves-Henri Sanejouand

Orsay, 28 Juin 2013



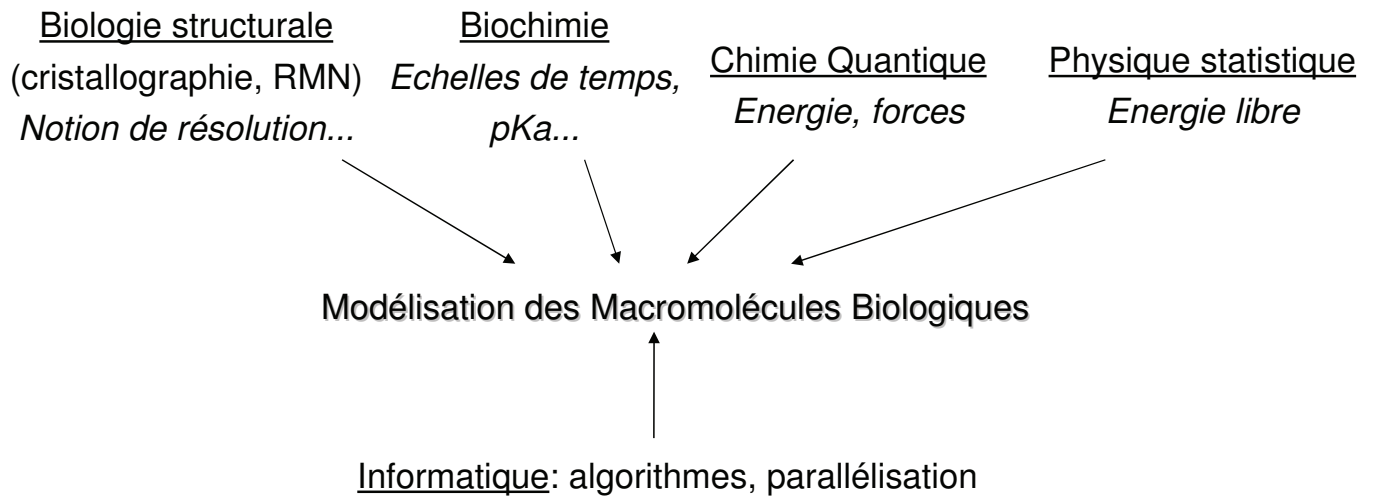
2009-2012: Evolution des demandes

(demandes cumulées IDRIS+CINES+TGCC)

Année	Nbre de demandes	>300Mh	>500Mh	>1Mega.h
2013	36	28 (80%)	18 (50%)	6 (20%)
2012	55	37 (70%)	28 (50%)	10 (20%)
2011	46	23 (50%)	13 (30%)	6 (10%)
2010	64	27 (40%)	17 (25%)	7 (10%)

En quatre ans, le nombre de projets demandant plus de 300Mh est devenu très largement majoritaire.

La modélisation des macromolécules biologiques: à la frontière de cinq disciplines (au moins)



Simulations de dynamique moléculaire: le principe “de base”.

Point de départ:

- Des positions (ex: la structure d'une protéine)
- Des vitesses (ex: tirées -presqu'- au hasard)

L'algorithme:

- Positions des atomes -> Forces (électostatiques, notamment) -> Accélérations
- Accélérations -> Changements des vitesses
- Positions + nouvelles vitesses -> nouvelles positions

En pratique:

- Algorithme pas à pas (de proche en proche)
- N^2 termes (énergétiques) calculés à chaque pas
- Le pas (temporel) doit être très petit (femtoseconde)

Les simulations:
sont utilisées par
des algorithmes
plus sophistiqués
(**multi-agents**):
L'échange de répliques
(parallel tempering)

K. Hukushima &
K. Nemoto, 1996.

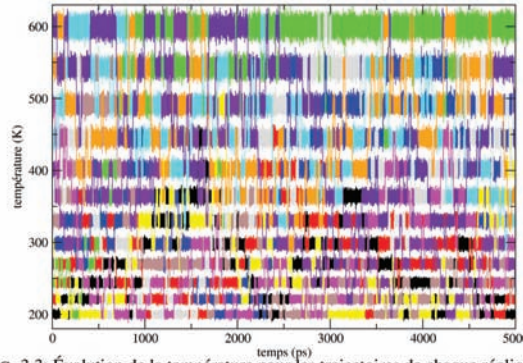


FIG. 3.3: Évolution de la température pour les trajectoires de chaque réplique de la simulation REMD, exemple de $A_{12}-Na^+$

$$w = \begin{cases} 1, & \text{si } \Delta \leq 0, \\ e^{-\Delta} & \text{si } \Delta > 0. \end{cases}$$

$$\Delta = (\beta_{m(i)} - \beta_{n(j)})(E_i - E_j)$$

Applications:
des problèmes
d'optimisation.

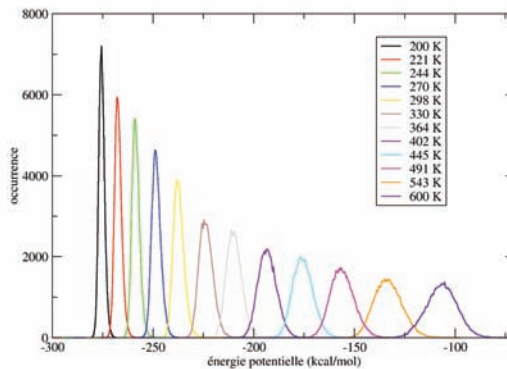


FIG. 3.4: Recouvrement des énergies potentielles pour les différentes température du REMD, exemple de $A_{12}-Na^+$

David Semrouni,
2010 (thèse)

Calcul de surfaces d'énergie libre.

Un algorithme “moderne”: la métadynamique (peut être multi-agents).

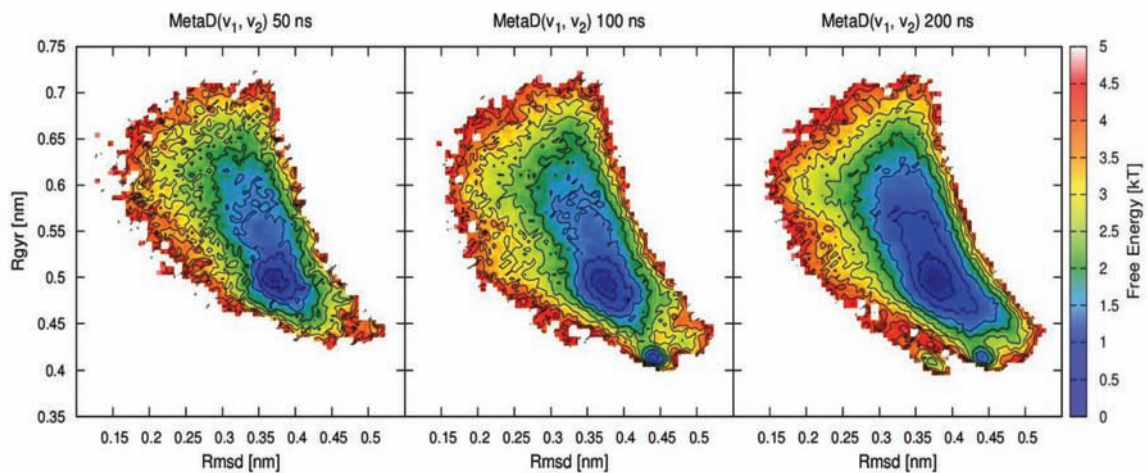


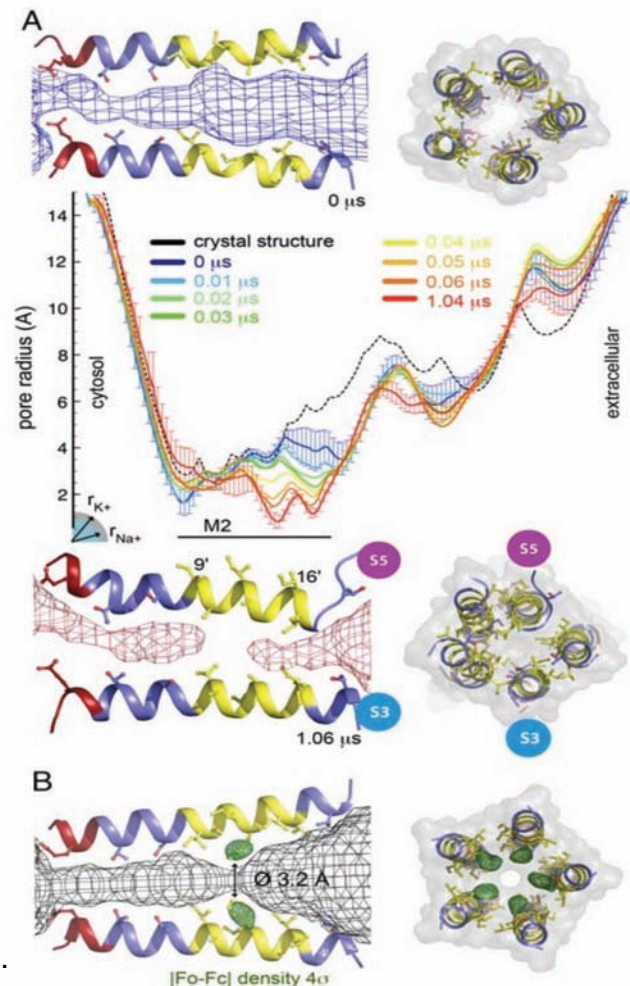
Figure 6: Free-energy surfaces for different times as a function of the root-mean-square deviation (Rmsd) and the gyration radius (Rgyr) for the reference unbiased simulation (top panel) and the metadynamics simulations using the two first dihedral principal components generated from the $2.6\mu s$ unbiased MD trajectory (middle panel) and the 26 ns unbiased MD trajectory (bottom panel) as a bias. The contour lines are drawn every $0.5 k_B T$

**La majorité des demandes:
De “simples” simulations de
gros systèmes.**

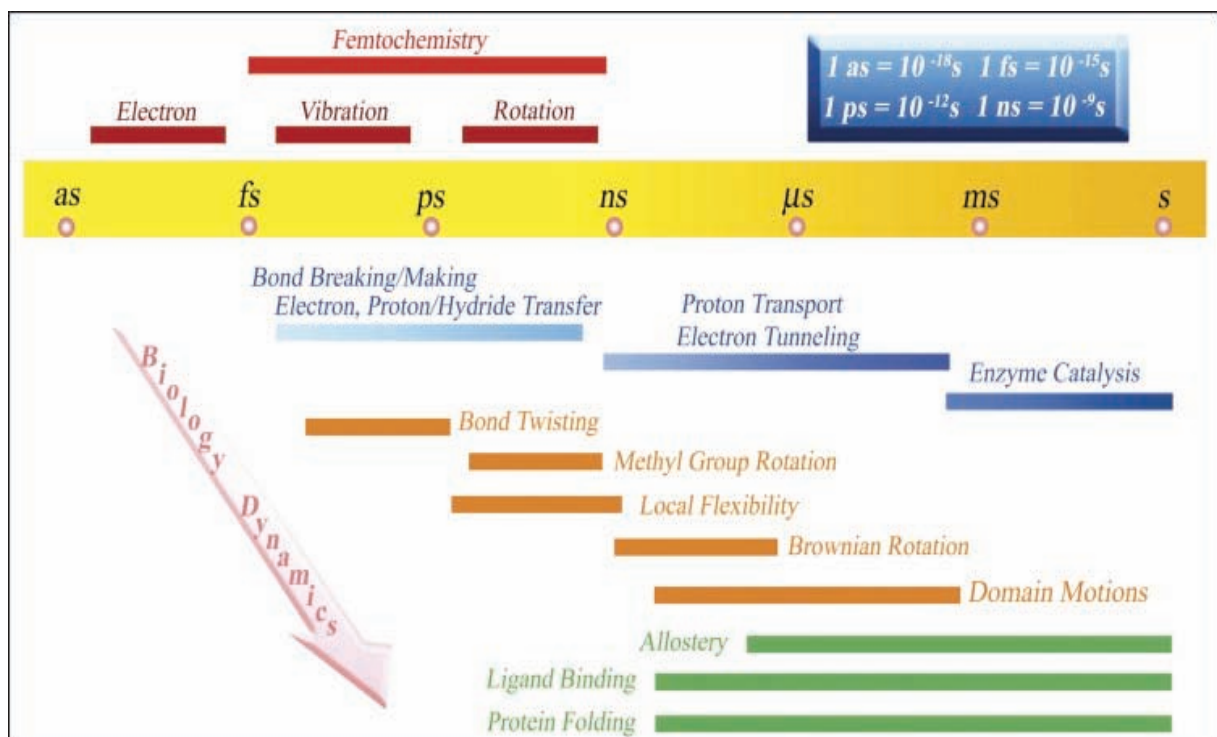
Ex: protéines membranaires
d'intérêt biologique (ci-contre:
GLIC, modèle d'étude de l'effet
des anesthésiques;
1,500 a.a., 150,000 particules)

Pour de tels systèmes,
l'échelle de temps
microseconde
est donc devenue accessible aux
chercheurs européens

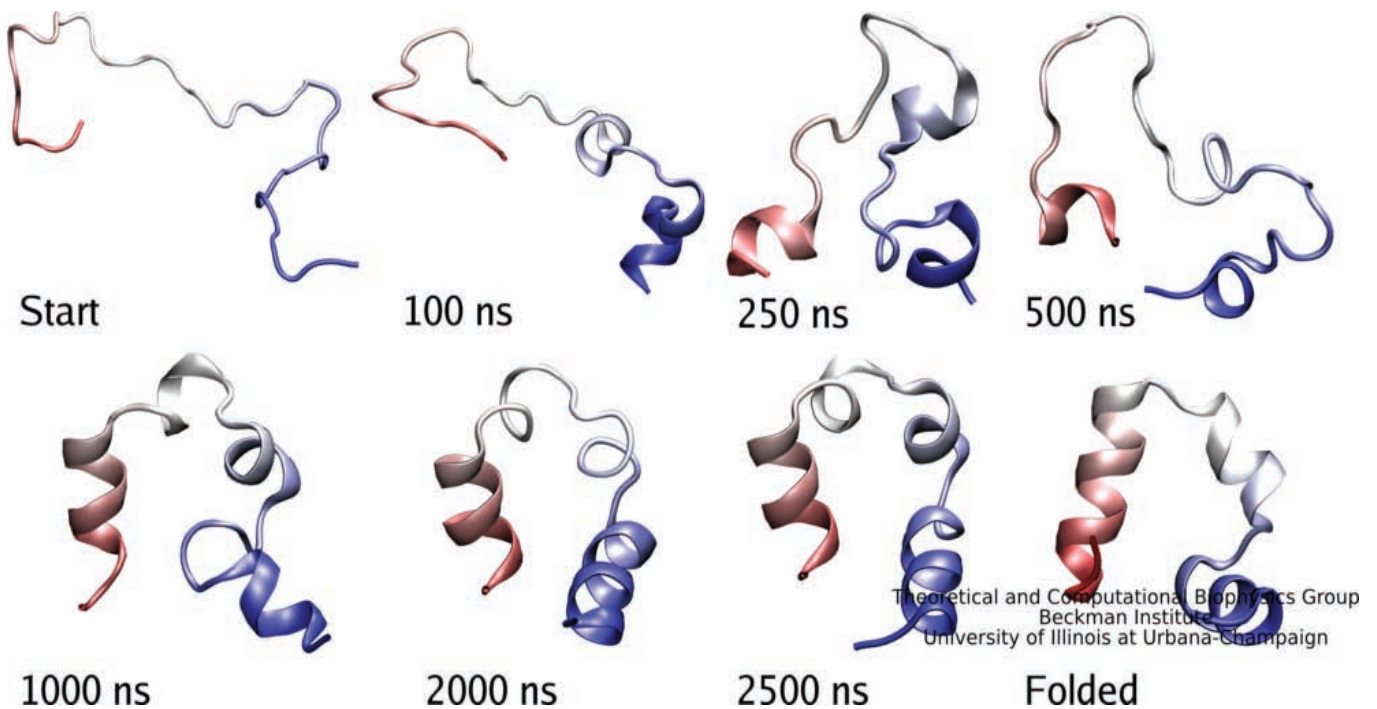
M. Baaden & col. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2010)
Calculs effectués sur **Babel** et **Vargas**, avec **NAMD**.



Macromolécules biologiques: les échelles de temps



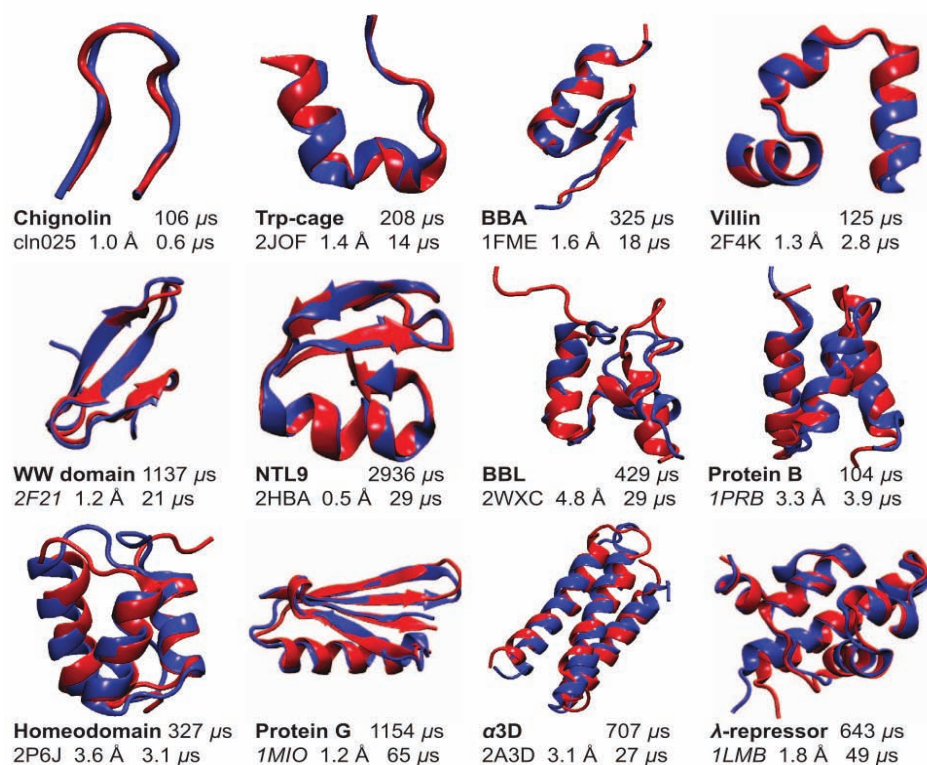
Le “test en or” des (approximations des) champs de force: le repliement des protéines



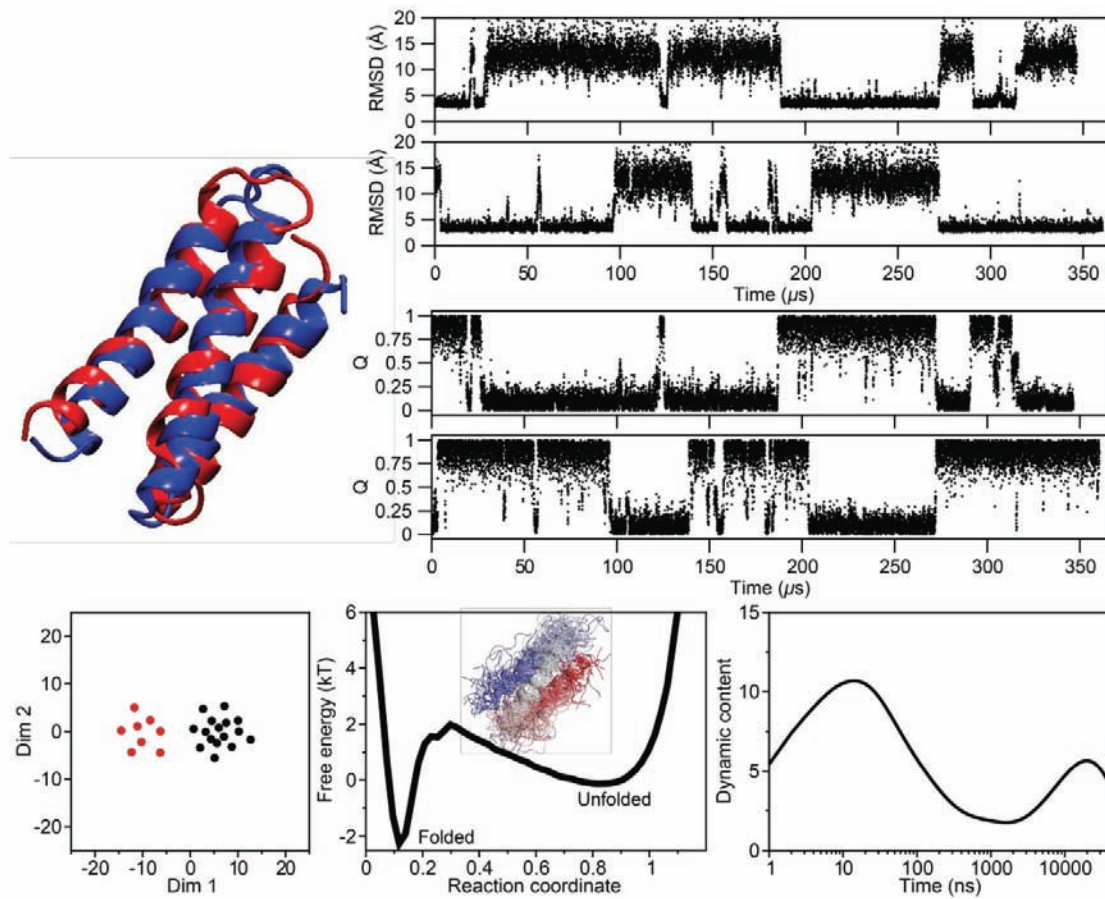
How Fast-Folding Proteins Fold

Kresten Lindorff-Larsen,^{1*†} Stefano Piana,^{1*†} Ron O. Dror,¹ David E. Shaw^{1,2†}

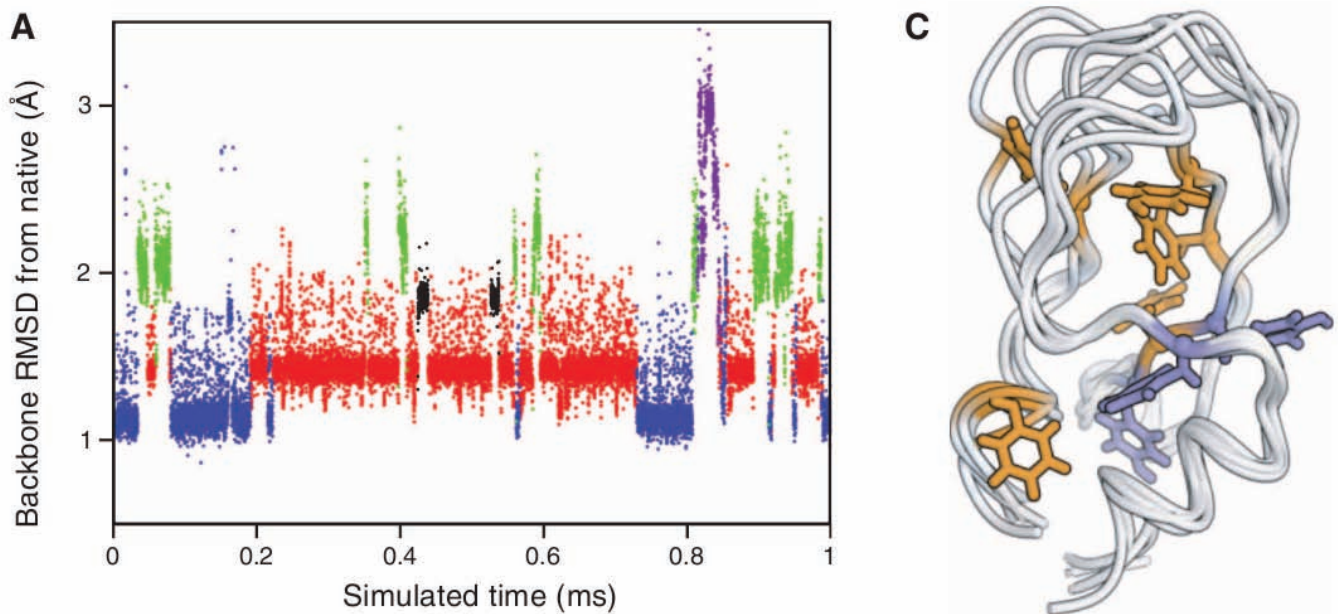
www.sciencemag.org **SCIENCE** VOL 334 28 OCTOBER 2011



α 3D



D.E. Shaw, 2010: la première simulation d'une milliseconde
(l'échelle de temps fonctionnelle)



The crystallographic state is “visited” 27% of the time.
The most-populated state (56%) has a left-handed C14-C38 disulfide.
Internal water 122: lifetime of 14 microseconds.

Les groupes américains explorent l'échelle sub-milliseconde avec: ANTON (512 ASICS)



Anton was created by researchers at D.E. Shaw Research, an independent research institute in New York, founded by David Shaw, formerly a professor at Columbia University in New York.

Shaw abandoned academia in 1986 to work on Wall Street, eventually starting his own hedge fund. The fund was a success: in 2009, Shaw was number 123 on Forbes' list of the 400 richest Americans.

Shaw returned to research in 2001, using his wealth to establish a research institute where he would be free to pursue his passions without relying on federal grants. He decided to tackle basic questions surrounding protein dynamics.