Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

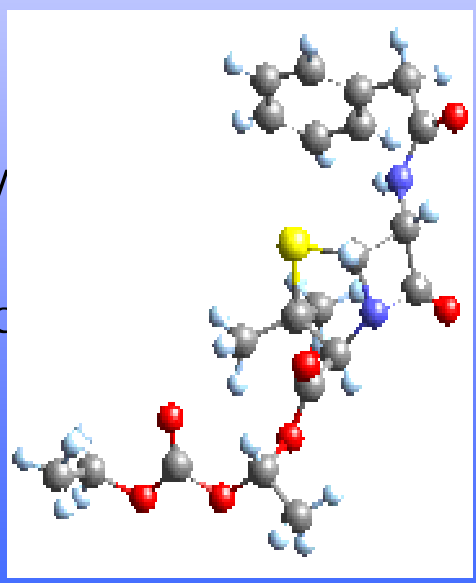
BGM

Analyse et prédiction de la structure locale des protéines : des structures secondaires aux alphabets structuraux.

Alexandre G. de Brevern

http://www.ebgm.jussieu.fr/~debrevern/

Équipe de Bioinformatique Génomique et Moléc
(EBGM)
INSERM U 726 / Université Paris VII
75251 PARIS Cedex 05 – FRANCE

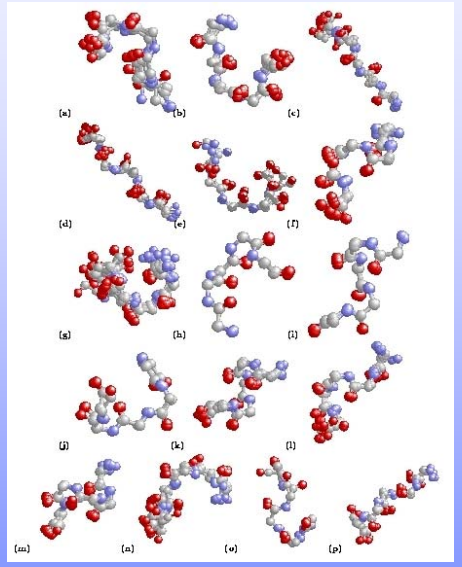


Inserm

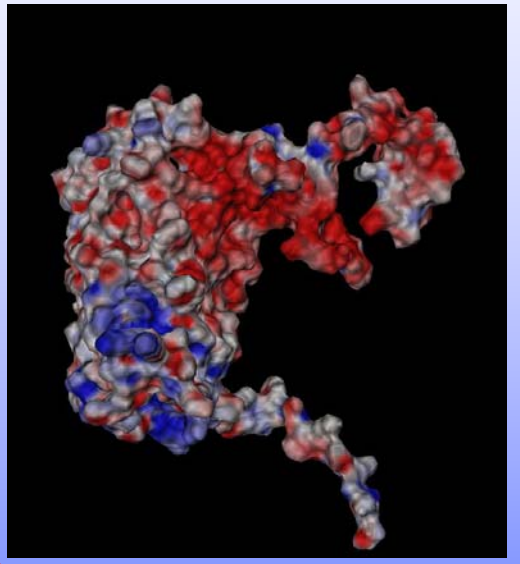
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

BGM

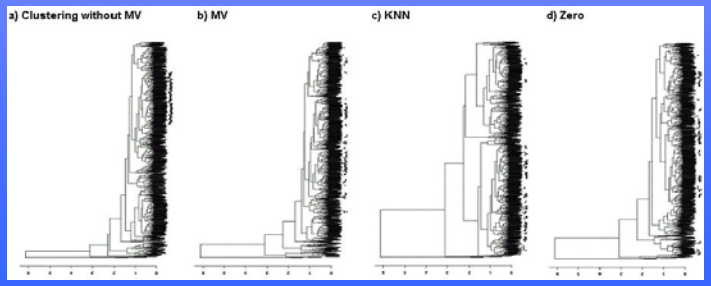
Equipe de Bioinformatique Génomique et Moléculaire



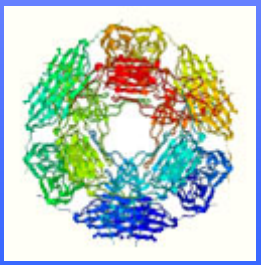
Structure



Séquence



Fonction



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

BGM

Analyse et prédiction de la structure locale des protéines : des structures secondaires aux alphabets structuraux.

La question : **Pourquoi s'intéresser à autre chose qu'aux structures secondaires définies par DSSP ?**

Les structures secondaires

Un autre regard

Les alphabets structuraux

Intérêt sur le plan de la structure

Séquence → Prédiction

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

L'analyse des protéines

BGM

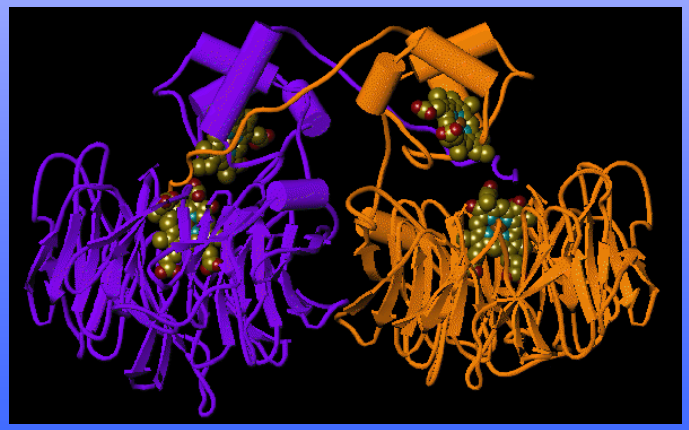
1D : Séquence

..- Ala - Gly - Leu - Pro - Ala - Met - Pro - Ile - Leu - Arg - Gly - Met -..

2D structures secondaires

…-hélice--boucle--brin--boucle--briñ-boucle--hélice-…

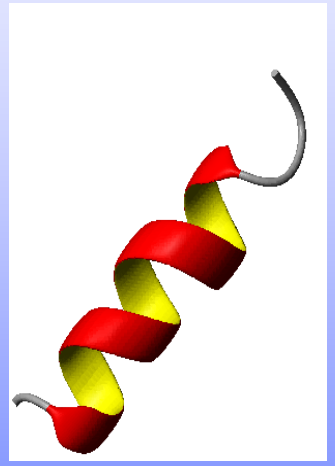
3D la protéine

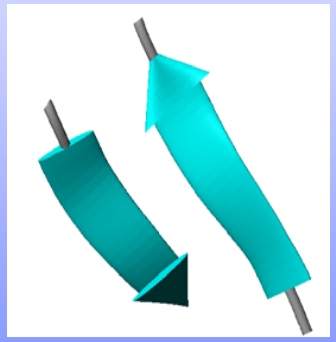


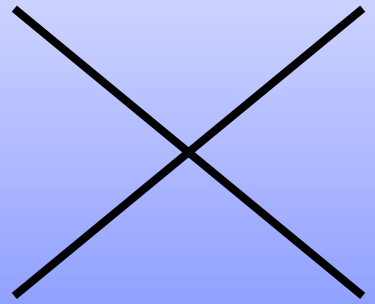
4D les protéines (complexes)

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les structures secondaires







état hélicoïdal
(28% – 35%)

état étendu
(18% – 26 %)

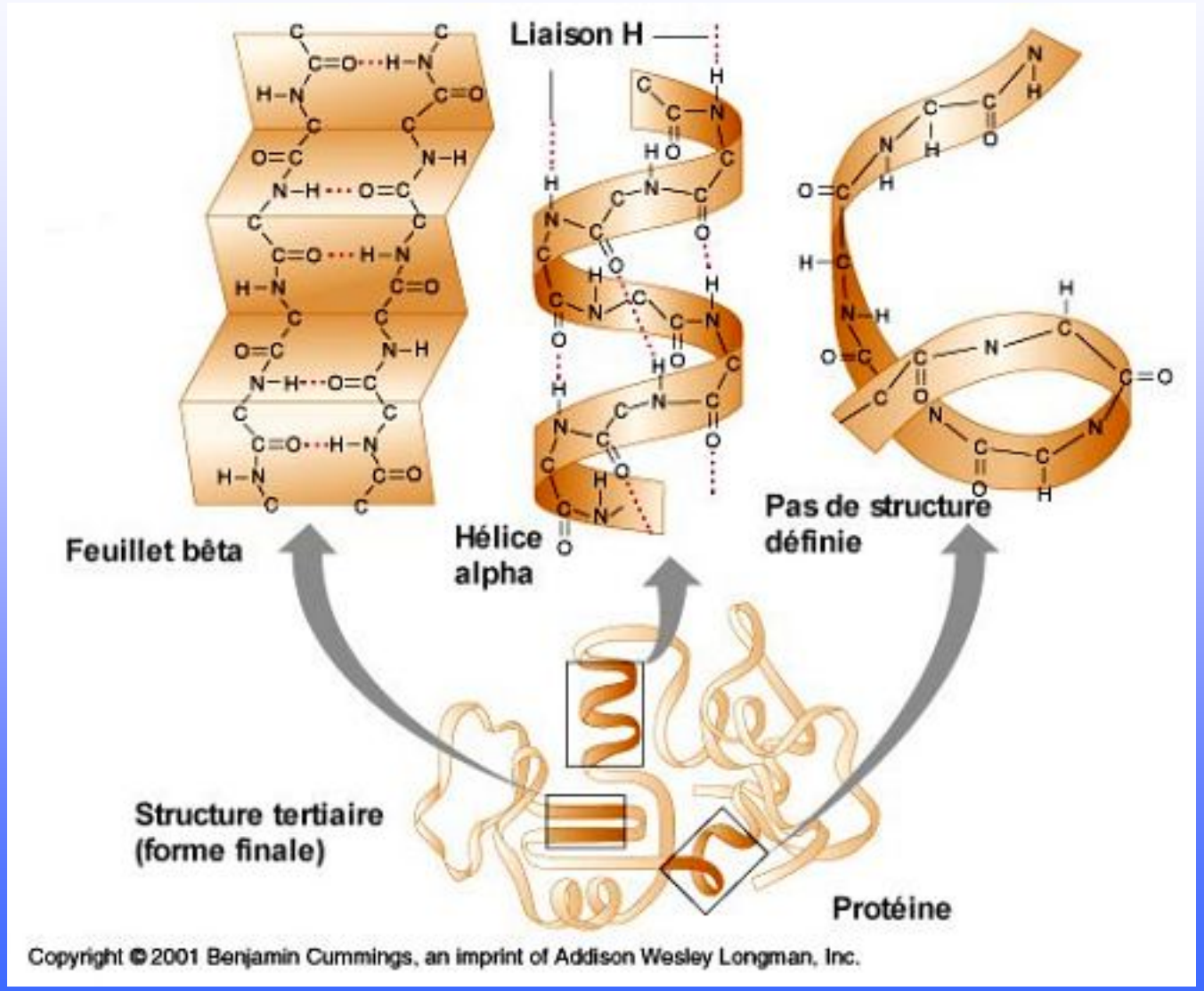
boucle
(40% – 50 %)

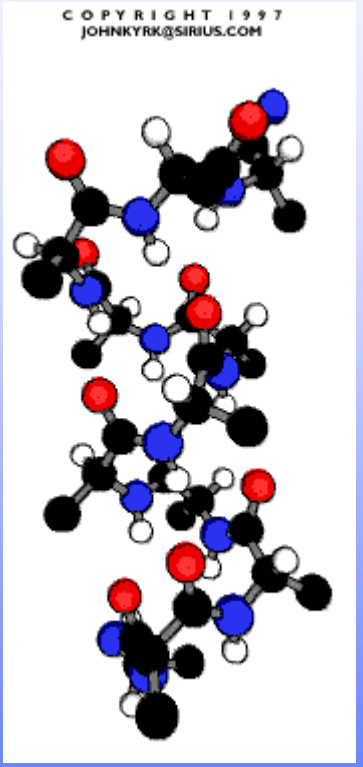
Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les structures secondaires

BGM





Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les structures secondaires

BGM

Différentes méthodes d'assignations :

	Greer & Levitt (1977)	Distance
→	**DSSP** (Kabsch & Sander, 1983).	Liaisons H

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les structures secondaires

BGM

What is unfortunate is that people use these secondary structure assignments unquestioningly; perhaps the greatest damage the programs do is to create an impression (for which Levitt, Greer, *et al.*, cannot be blamed) that there is **A RIGHT ANSWER**. Provided that the danger is recognized, such programs can be useful (Arthur M. Lesk, *Introduction to protein architecture*, p.80).

C. Benros, J. Martin, M. Tyagi & A.G. de Brevern, Description of the local protein structure. I. Classical approaches, *in preparation*.

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les structures secondaires

BGM

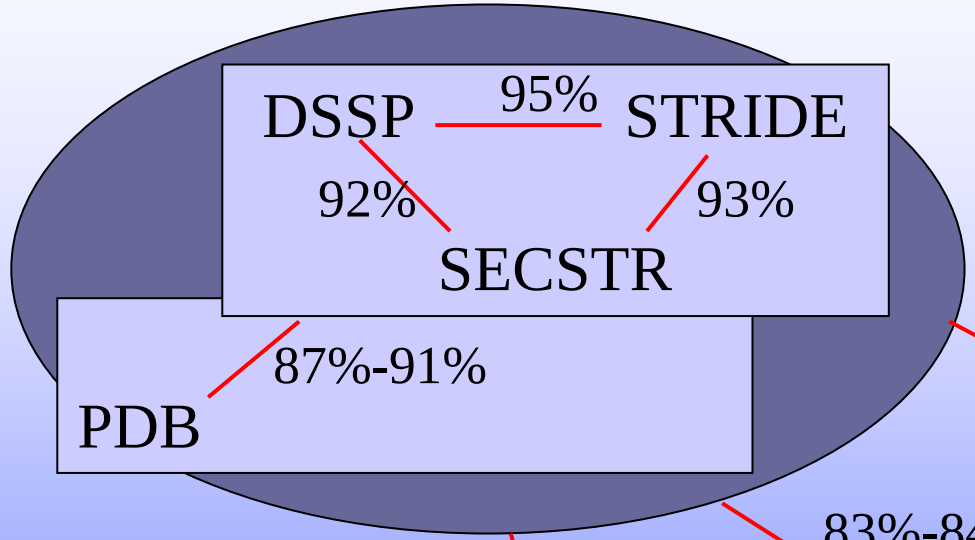
```
AA       WDKYAQEVYEMNFGEKPEGDITQVNEKTIPDHDILCAGFP
DSSP3    CCHHHHHHHHHHHCCCCCCCHHHCCCCCCCCCCEEEEECC
STRID3   CCHHHHHHHHHHHCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCEEEEECC
PSEA     EEHHHHHHHHHHHCCEEEEECCCCCCCCCCCCCCCEEEECCC
DEFINE   EEHHHHHHHHHHHHHEEEEEEHHHHHHHHHEEEEEEEEEEE
PCURVE   CCHHHHHHHHHHCCEEEECCCCCCCCCCCCCCCEEEEEEE
cons.    ..**********.....................****...
PB       bfklmmmmmmmnopacdedfklpcfklpccdfbdcddddf
[C93]    CCHHHHHHHHHHHCEEEECCHHHCCCCCCCCCEEEEEEEE
XTLSS.   CHHHHHHHHHHHHEEEPPCNNNNCGGGGPPPCEEEECCPP
SECSTR   CCHHHHHHHHHHHCCCCECCGGGCCCCCCCCCCEEEEECC
DSSP     CCHHHHHHHHHHHSCCCBCCGGGSCTTTSCCCSEEEEECC
STRIDE   CCHHHHHHHHHHHCCCCBCTTTTTTTTTTCCCCEEEEECC
HELAN.   --vvvvvvvvvvv----------------------------
BETAEX   -----------------b---------------ppppq--
```

Exemple d'assignation par différentes méthodes pour la protéine 10MH avec DSSP, STRIDE, PSEA, DEFINE, PCURVE, XTLSSTR and SECSTR.

Fourrier, Benros & de Brevern (2004) *BMC Bioinformatics*, **5**, 58.

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les structures secondaires



valeurs C_3: proportion d'états assignés de manière équivalente (par 2 méthodes)

79-81%

83%-84%

83%

KAKSI

PSEA

78%-80%

80%

76%

XTLSSTR

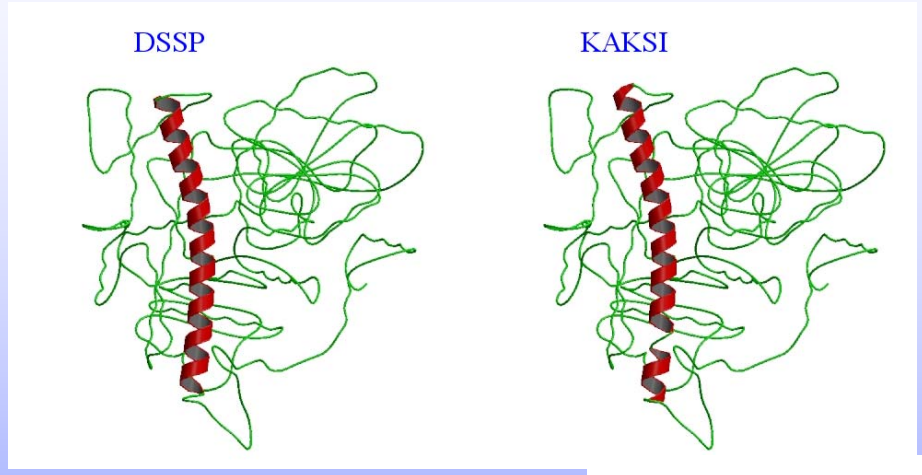
Moins d'hélices cassées, méthode moins sensible à la résolution atomique

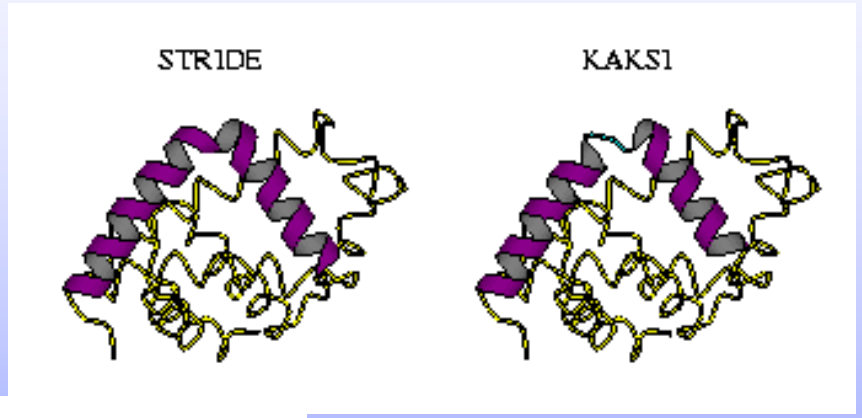
J. Martin, G. Letellier, J.-F. Taly, A. Marin , A.G. de Brevern & J.-F. Gibrat, *soumis*.

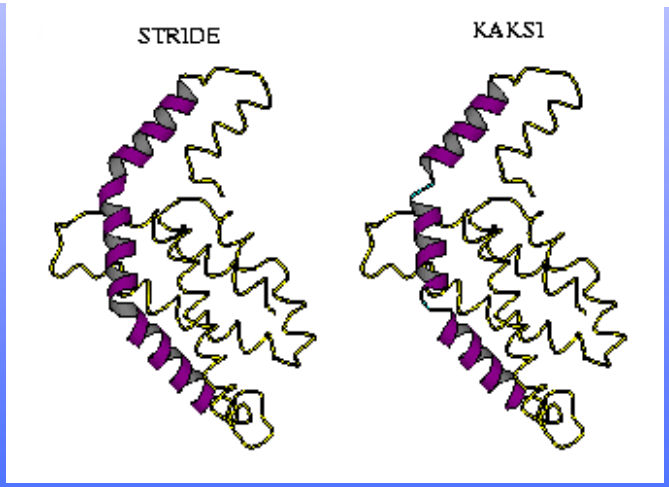
Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les structures secondaires

BGM







Les hélices trop ‘longues’.

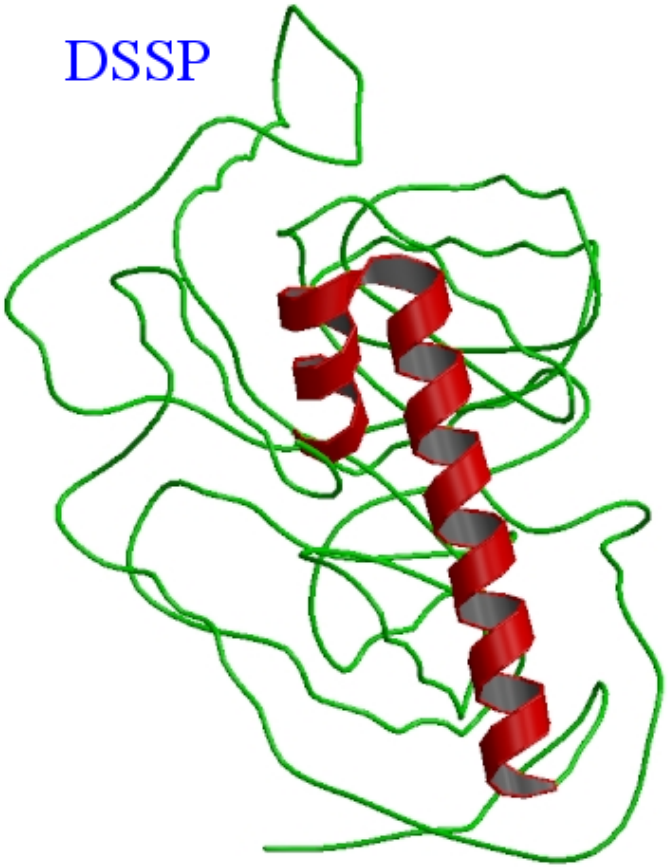
Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

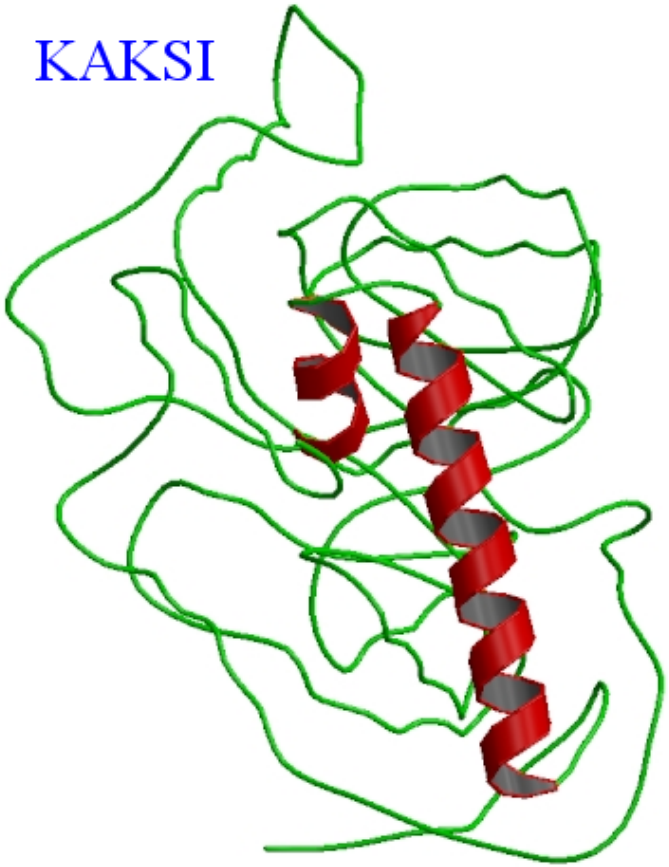
Les structures secondaires

BGM

DSSP



KAKSI



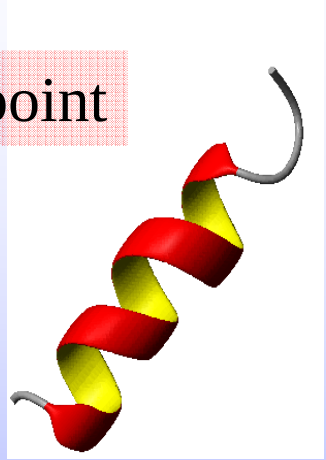
Les surprises de DSSP.

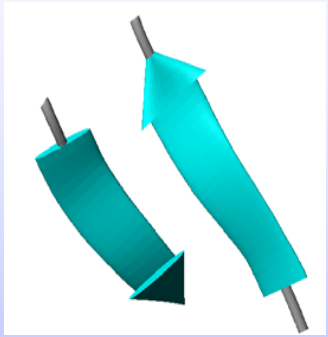
Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

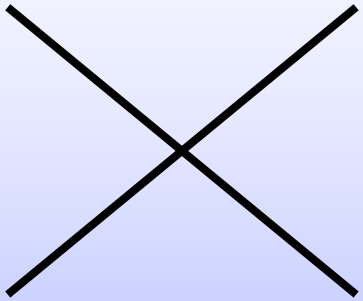
Les structures secondaires

BGM

Autre point







3 catégories seulement ?

Hélice α
Hélice 3_{10}
Hélice π

Helanal [5]

brins β
feuillets β
β-bulge

Coudes γ, β, π & α
Polyproline II
β-hairpins
(classifications)

En fait plus de 40 catégories

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les alphabets structuraux

Un alphabet structural est une série (ou librairie) de **petits prototypes** qui approximent **chaque partie** des structures protéiques.

Ils sont composés d'un **nombre limité** d'éléments structuraux **récurrents** des structures protéiques.

Les associations entre ces **"lettres" structurales** sont gouvernés par des règles logiques et forment des mots (de structures protéiques).

Un alphabet structural n'a pas d'*a priori* vis-à-vis des structures secondaires, *i.e.* **ce n'est pas une catégorisation des boucles**.

de Brevern A.G., Camproux A.C., Hazout S., Etchebest C., and Tuffery P. (2001), *Protein structural alphabets: beyond the secondary structure description*, **Recent Adv. In Prot. Eng.**, 1:319-331 .

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les alphabets structuraux

BGM

Le dilemme des alphabets structuraux.

Nombre de prototypes	Approximation de la structure 3D locale	Prédiction

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les alphabets structuraux

Important

Equipe	Année	Nombre	Longueur
Unger	1989 / 93	103 / 83	6
Pretrelski	1992	113	8
Schuchhardt	1996	100	9

Limité

Equipe	Année	Nombre	Longueur
Rooman	1990	4	4, 5, 6 & 7
Fetrow	1993 / 97	6	7
Bystroff	1998 / 2000	13 / 16	5 to 17 (8)
Camproux	1999 / 2004	12 / 27	4
de Brevern	2000	16	5
Hunter	2003	28	7

M. Tyagi, C. Benros, J. Martin, & A.G. de Brevern, Description of the local protein structure. II. Novel approaches, *in preparation*.

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les Blocs Protéiques

BGM

Objectifs

Approximation de la structure locale 3D

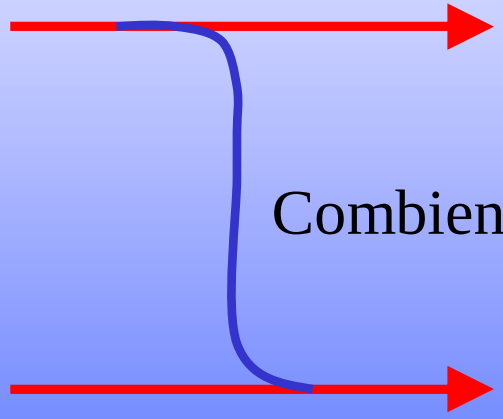
Prédiction de la structure locale à partir de la séquence

Méthodes

Classifieur non supervisé (SOM / HMM)

Combien de BPs ?

Prédiction Bayésienne



Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

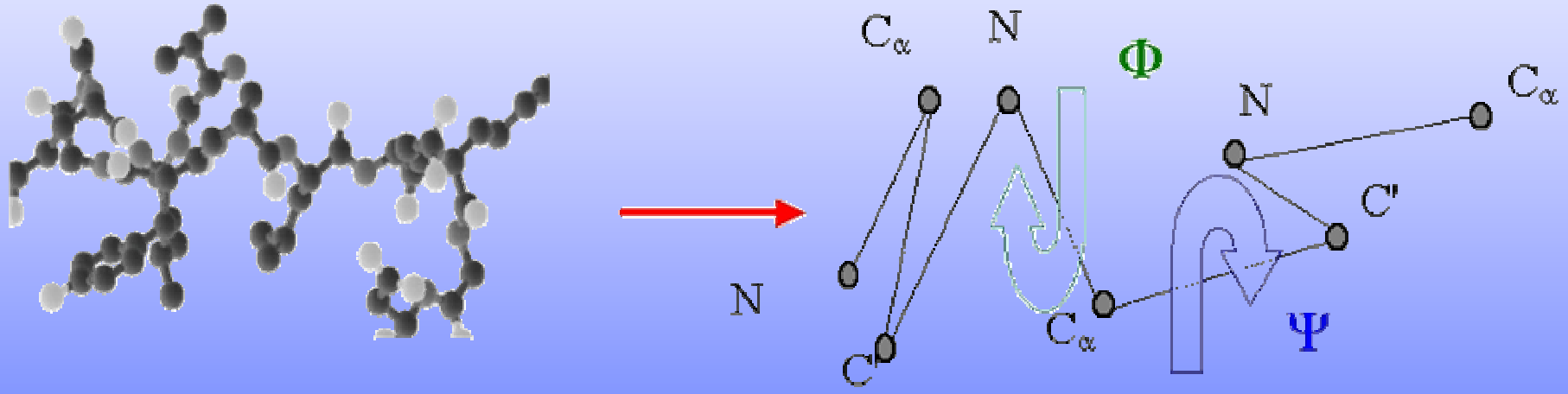
Les Blocs Protéiques

BGM

Information 3D.

3D

dihedral angles



5 résidus => 8 angles dièdres (ϕ, ψ)

Inserm

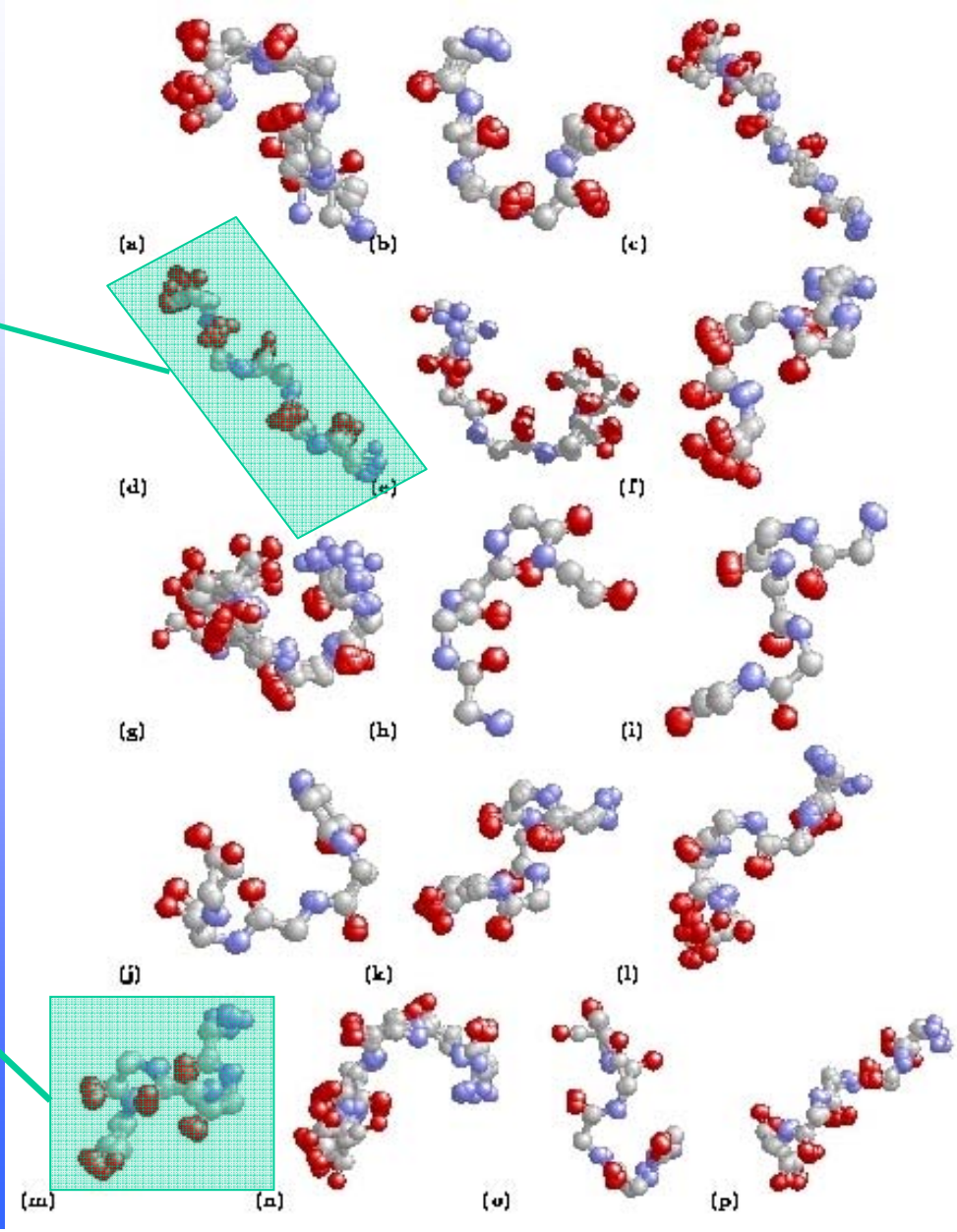
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les Blocs Protéiques

BGM

BP *d*

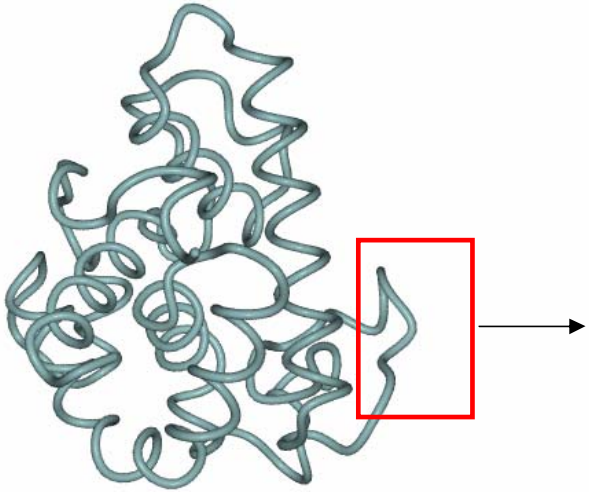
BP *m*

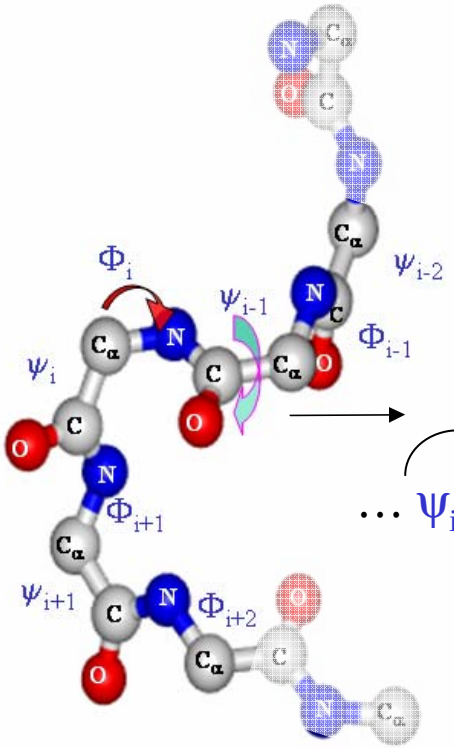


de Brevern A.G., Etchebest C. & Hazout, S. (2000), *Bayesian probabilistic approach for prediction backbone structures in terms of protein blocks*, **Proteins**, 41(3):271-287.

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les Blocs Protéiques





fragment *f*
(5 aa, 8 angles
dièdres)

… ψ_{i-2}-ϕ_{i-1}-ψ_{i-2}-ϕ_i-ψ_i-ϕ_{i+1}-ψ_{i+1}-ϕ_{i+2} …

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les Blocs Protéiques

BGM

	Ψ_{i-2}	ϕ_{i-1}	Ψ_{i-1}	ϕ_i	Ψ_i	ϕ_{i+1}	Ψ_{i+1}	ϕ_{i+2}
PB *a*	41.14	75.53	13.92	-99.80	131.88	-96.27	122.08	-99.68
PB *b*	108.24	-90.12	119.54	-92.21	-18.06	-128.93	147.04	-99.90
PB *c*	-11.61	-105.66	94.81	-106.09	133.56	-106.93	135.97	-100.63
PB *d*	141.98	-112.79	132.20	-114.79	140.11	-111.05	139.54	-103.16
PB *e*	133.25	-112.37	137.64	-108.13	133.00	-87.30	120.54	77.40
PB *f*	116.40	-105.53	129.32	-96.68	140.72	-74.19	-26.65	-94.51
PB *g*	0.40	-81.83	4.91	-100.59	85.50	-71.65	130.78	84.98
PB *h*	119.14	-102.58	130.83	-67.91	121.55	76.25	-2.95	-90.88
PB *i*	130.68	-56.92	119.26	77.85	10.42	-99.43	141.40	-98.01
PB *j*	114.32	-121.47	118.14	82.88	-150.05	-83.81	23.35	-85.82
PB *k*	117.16	-95.41	140.40	-59.35	-29.23	-72.39	-25.08	-76.16
PB *l*	139.20	-55.96	-32.70	-68.51	-26.09	-74.44	-22.60	-71.74
PB *m*	-39.62	-64.73	-39.52	-65.54	-38.88	-66.89	-37.76	-70.19
PB *n*	-35.34	-65.03	-38.12	-66.34	-29.51	-89.10	-2.91	77.90
PB *o*	-45.29	-67.44	-27.72	-87.27	5.13	77.49	30.71	-93.23
PB *p*	-27.09	-86.14	0.30	59.85	21.51	-96.30	132.67	-92.91

Calcul de distance => 16 scores  Le plus faible

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les Blocs Protéiques

BGM

Exemple BP *a*

```
>153L
ZZmnopfklpccebjafklmmmnop
```

Le plus faible

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les Blocs Protéiques

BGM

BPs : fréquence ➔ PB *d* (19%) et PB *m* (30%),
ensuite > 6%

transition ➔ nombre limité de transition d'un BP à un autre

approximation ➔ 0.41 Å (médiane = 0.26 Å)

forte discrimination entre BPs
(le second plus proche est … loin)

de Brevern A.G. (2005), *New assessment of a structural alphabet*, **In Silico Biology**, 5, 26.

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les Mots Structuraux

BGM

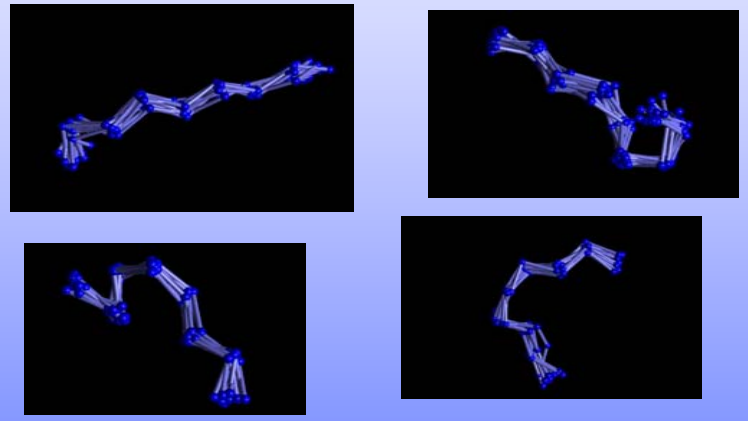
<u>1 Mot Structural (MS)</u> = série de 5 PBs consécutifs (les + fréquents)

Défini en fait une forme de grammaire,

De successions très fréquentes.

5 Cα ➔ 9 Cα

72 MSs les + fréquents ➔ 0.9 Å

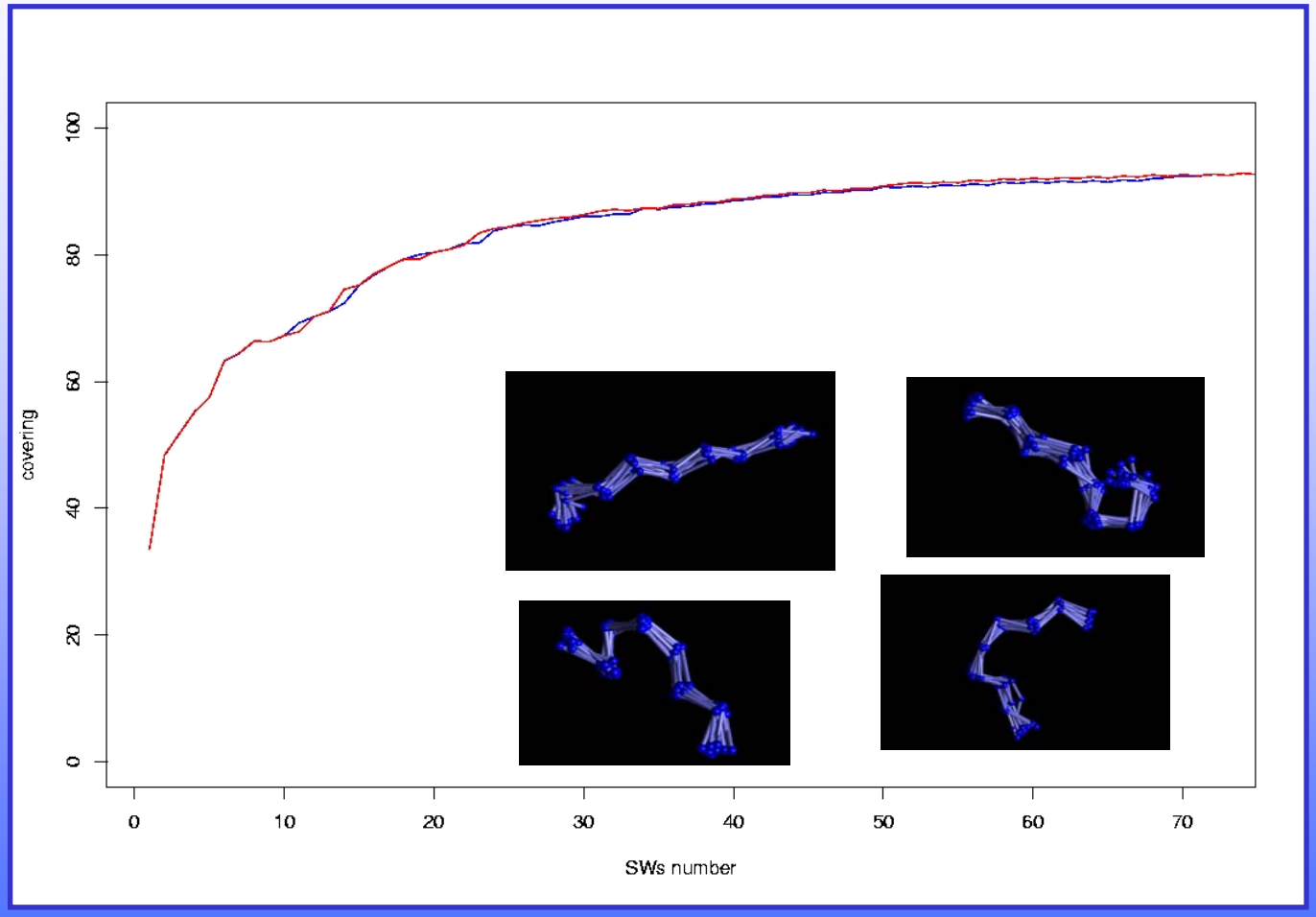


mmmnop
mmnopa
mnopac
opacd

Recouvrement permet d'avoir des chemins (création d'un graphe)

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les Mots Structuraux



<u>Recouvrement : 72 MS</u> => 92 % des résidus

de Brevern A.G., Valadié, H., Hazout H. & Etchebest C. (2002), *Extension of a local backbone description using a structural alphabet. A new approach to the sequence-structure relationship.*, **Protein Science**, 11(12):2871-2886.

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les Blocs Protéiques

BGM

Ne correspond pas à des ‘structures secondaires’

						rmsda (°)		rmsd (Å)
					3rd	mean	dif.	mean
					9.4 (*d*)	45.2	29.3	0.46
					12.9 (*f*)	42.5	20.3	0.47
					5.7 (*e*)	38.4	21.4	0.51
d	18.85	2.70	50.4 (*f*)	26.3 (*c*)	19.9 (*e*)	29.7	27.2	0.41
e	2.45	1.12	81.1 (*h*)	8.6 (*d*)		40.9	23.5	0.71
f	6.68	1.01	61.5 (*k*)	35.0 (*b*)		37.5	22.1	0.40
g	1.15	1.04	37.5 (*h*)	29.6 (*c*)	16.1 (*o*)	50.6	14.9	0.60
h	2.40	1.02	68.0 (*i*)	13.8 (*j*)	8.5 (*k*)	47.0	20.9	0.46
i	1.86	1.01	82.8 (*a*)	6.2 (*l*)		43.4	25.0	0.41
j	0.83	1.01	21.7 (*b*)	14.8 (*a*)	14.7 (k)	49.0	19.6	0.83
k	5.45	1.01	77.2 (*l*)	10.5 (*b*)	6.2 (*o*)	35.9	25.4	0.30
l	5.46	1.01	68.2 (*m*)	8.6 (*p*)	7.1 (*c*)	32.5	27.3	0.53
m	30.22	7.00	34.9 (*n*)	15.7 (*p*)	11.3 (*k*)	15.0	40.1	0.31
n	1.99	1.01	92.4 (*o*)			26.8	31.2	0.31
o	2.77	1.02	78.2 (*p*)	6.5 (*m*)	5.6 (*i*)	38.3	27.1	0.48
p	3.47	1.00	58.6 (*a*)	23.7 (*c*)	7.6 (*m*)	43.8	25.9	0.47
						30.1	29.5	0.41

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les Blocs Protéiques

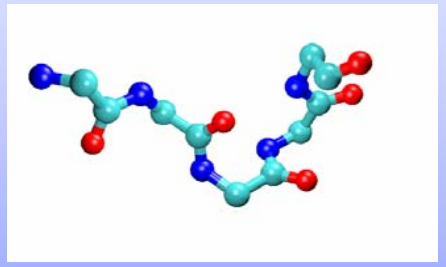
BGM

Nouvelle séquence

SFITPVPGGVGPMTVFLEMDLT
NKNVIFVADKRKGGPGGIIANI
CVHTFNSWLDVEPRVAIEANKN
GAIWKLDLAIWKLDLGTLEAIE
WWDSHIGAFLDKPKMENAQGQG
NGLRYGLSSDAHTAVIGLPSGL
ESAVIGLPSGLESWSFFFAVYD
GHAGSQVAKY...

Prédiction Bayésienne

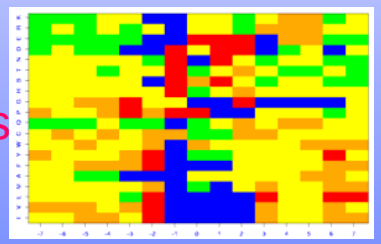
Repliement local (PB)



SYARMDIGTTHDDYA
RMDIGTTHDDYANDV
IHEVLAPGCLDAFPL
GRDTSVEGSEMVPGK
VIGLLEPMKKSMVPV
CVMLKSRGSRGHVRF
GRLGLGEGAEEKSIP
HLWVHQEGIYRDEYQ
LMWQLYPEERYMDNN
MWQLYPEERYMDNNS
QIAKYFDRKQIGNAM ...

Matrice d'occurrence

acides aminés



Positions

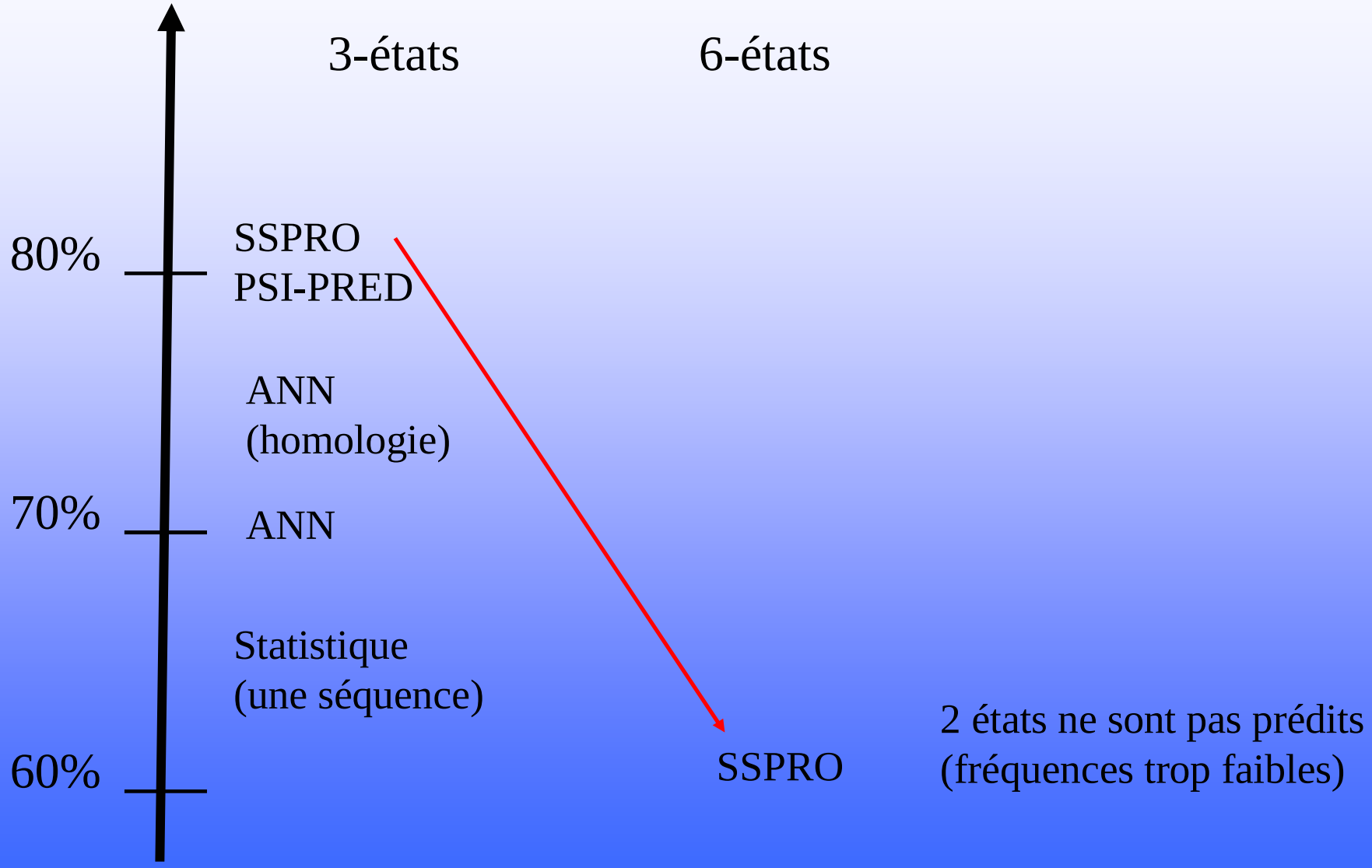
Théorème de *Bayes*

Prédiction

Index de confiance

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

La prédiction est-elle ‘simple’ ?



Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

La prédiction est-elle ‘simple’ ?

BGM

Hunter & Subramaniam (2003) *Proteins*.

28 prototypes de 7 résidus de longs.

Prédiction Bayésienne => 40 % de bonne prédiction

8 avec une prédiction > 20 % (les plus fréquents)

11 avec une prédiction = 0%.

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les Blocs Protéiques

BGM

Taux de prédiction:

Taux initial : 34.4 % [aléatoire = 7.5%]

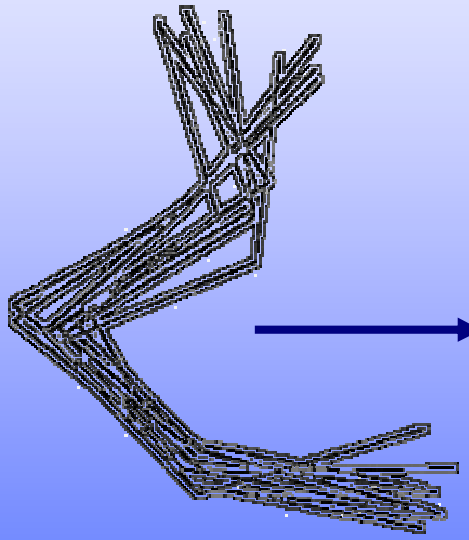
Taux de prédiction Minimal / maximal par BP :
initial : [13.1 % - 60.3 %]

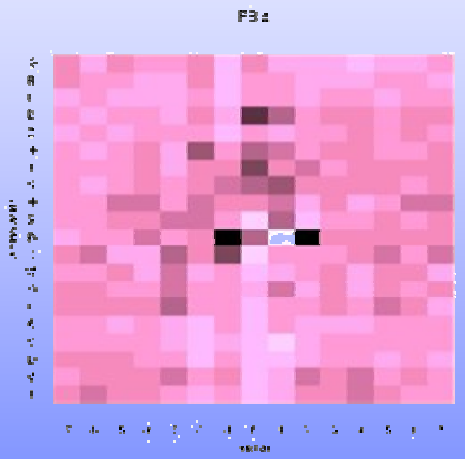
Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

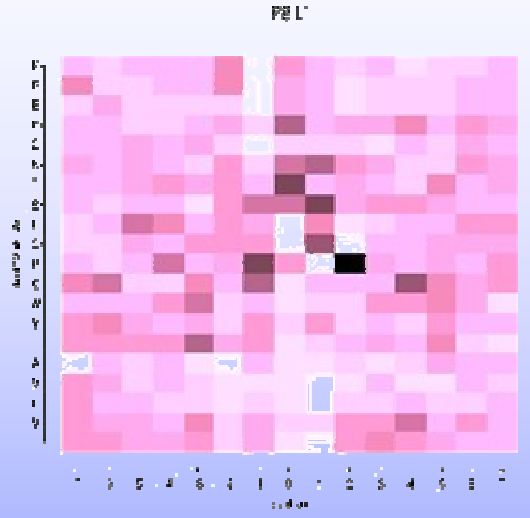
Les Blocs Protéiques

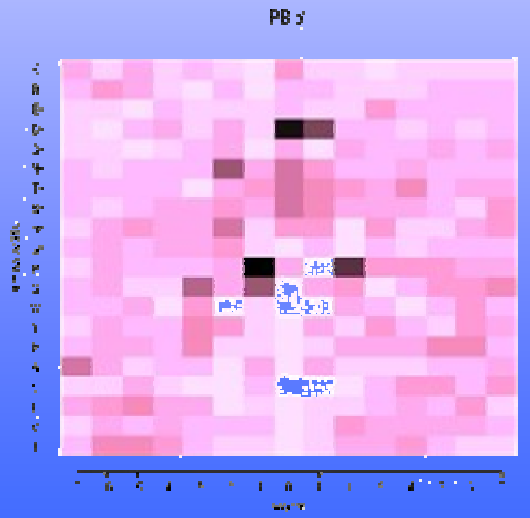
BGM

Familles Séquentielles









1 BP

1Matrice
d'occurence

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les Blocs Protéiques

BGM

Taux de prédiction:

Taux initial : 34.4 % [aléatoire = 7.5%]

Prédiction avec les Familles Séquentielles = 40.7%

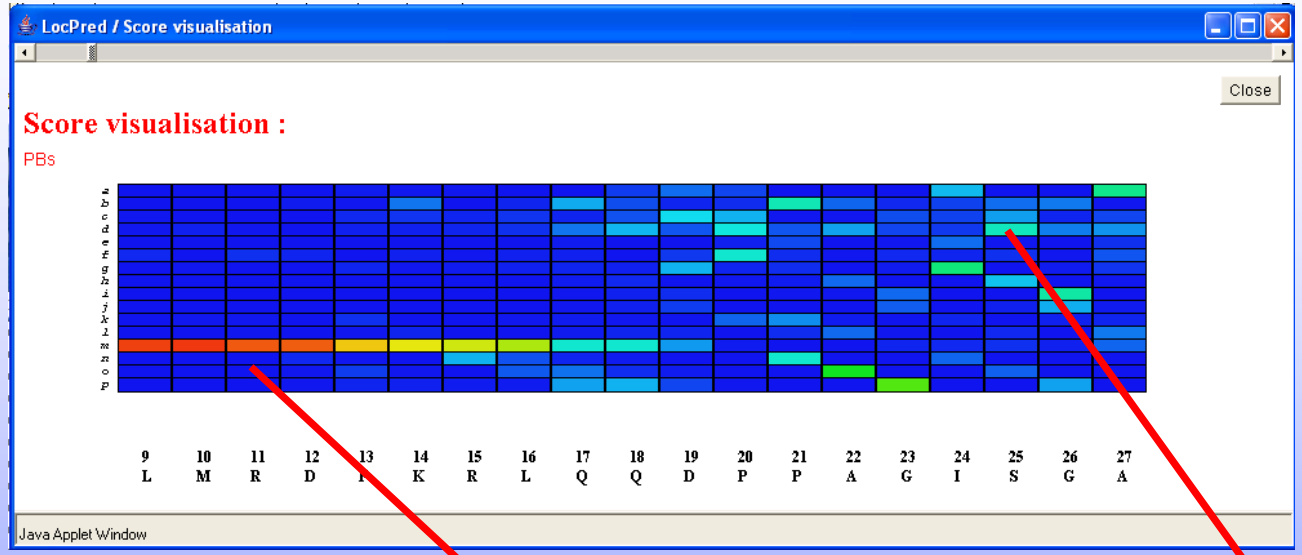
Taux de prédiction Minimal / maximal par BP :
initial : [13.1 % - 60.3 %]
final : [27.0% -53.2%]

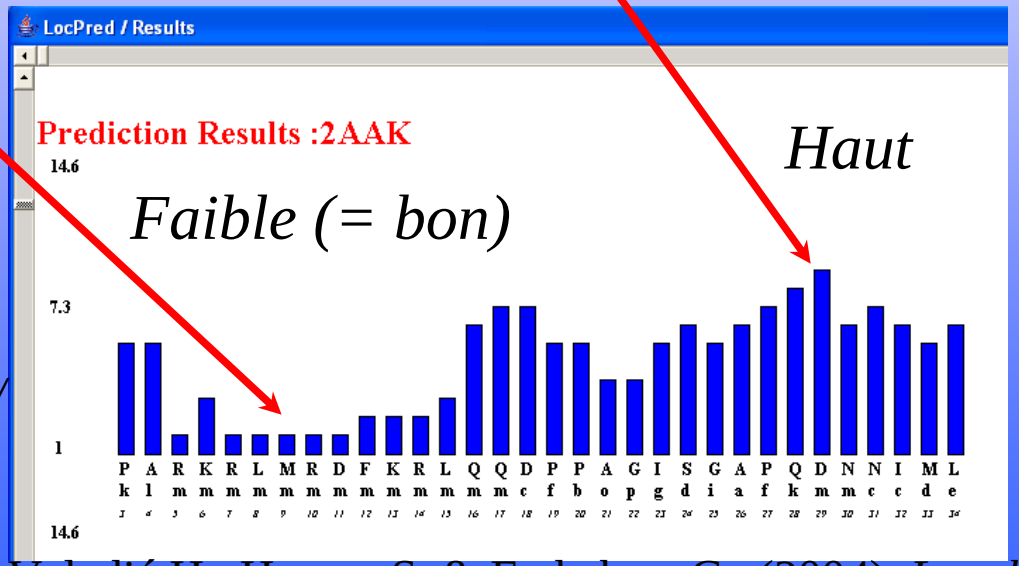
Gain pour 95% des protéines

de Brevern A.G., Etchebest C. & Hazout, S. (2000), *Bayesian probabilistic approach for prediction backbone structures in terms of protein blocks*, **Proteins**, 41(3):271-287.

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les Blocs Protéiques





Haut

Faible (= bon)

Indice de confiance

Basé sur les probabilités
Des scores de prédiction

EBGM :
http://www.ebgm.jussieu.fr/~debrevern/LOCPRED/
RPBS:
http://bioserv.rpbs.jussieu.fr/LocPred/

de Brevern A.G., Benros C., Gautier R., Valadié H., Hazout S. & Etchebest C. (2004), *Local backbone structure prediction of proteins*, **In Silico Biology**, 4, 34.

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Améliorations des Familles Séquentielles

BGM

Nouvelle stratégie ~ recuit simulé avec mémoire des minimums locaux.

Nouveau critère d'apprentissage ➔ les BPs non répétitifs ne doivent pas être noyés dans le gain.

Tentative de couplage avec PSI-PRED (prédiction de structures secondaires).

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Améliorations des Familles Séquentielles

BGM

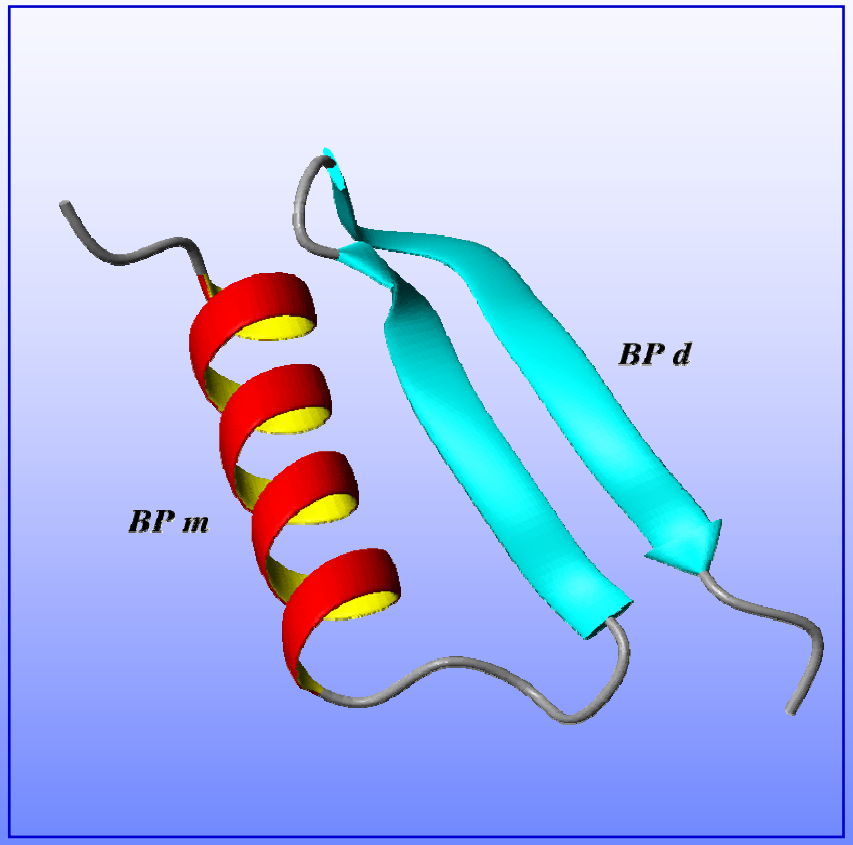
Amélioration des taux de prédictions

Global : Q_{16} (+8%) ➔ 48.7%
répétitifs : 70% (vs. 40%) et 47 % (vs. 29%)
Q_{14} : + 1% [les non - répétitifs]

Etchebest C., Benros C., Hazout S. & de Brevern A.G. (2005) *A structural alphabet for local protein structures: improved prediction methods*, **Proteins**, *in press*.

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Prédiction des boucles courtes



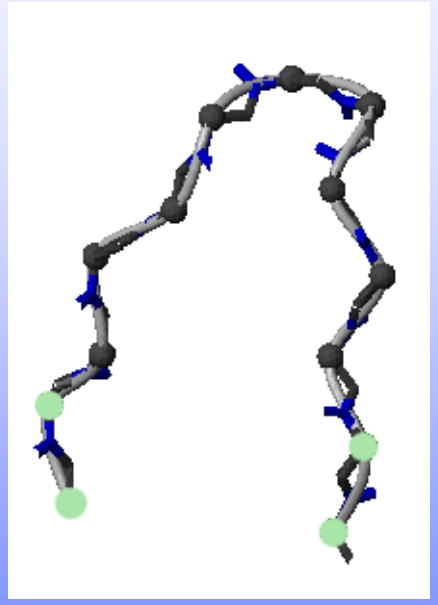
Séries de 2 to 6 PBs entre
deux séries de BPs *mm* et/ou *dd*

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

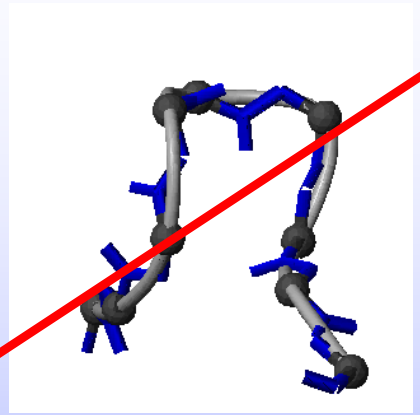
Prédiction des boucles courtes

BGM

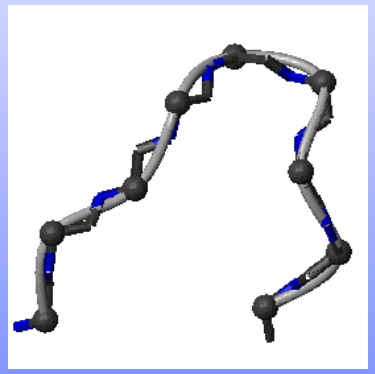
Permet une combinatoire facile



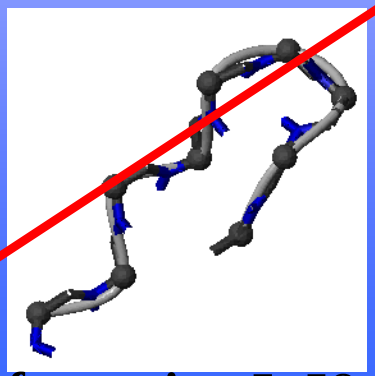
*dd*ehiac*dd*
HVKVGDTVT
1BXA (*34-43*)



eojac
CSDHTGTKR
1AWU (*53-62*)
rmsd = 2.2 Å



ehiac
MSTSVGDRV
12E8 (*10-19*)
rmsd = 0.3 Å



ehjac
TWTMEGNKL
1A57 (*65-74*)
rmsd = 2.5 Å

Fourrier, Benros & de Brevern (2004) **BMC Bioinformatics**, **5**, 58.

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

DARC

BGM

DARC : Duffy Antigen / Receptor for Chemokine

Présent à la surface des cellules sanguines (érythrocytes).

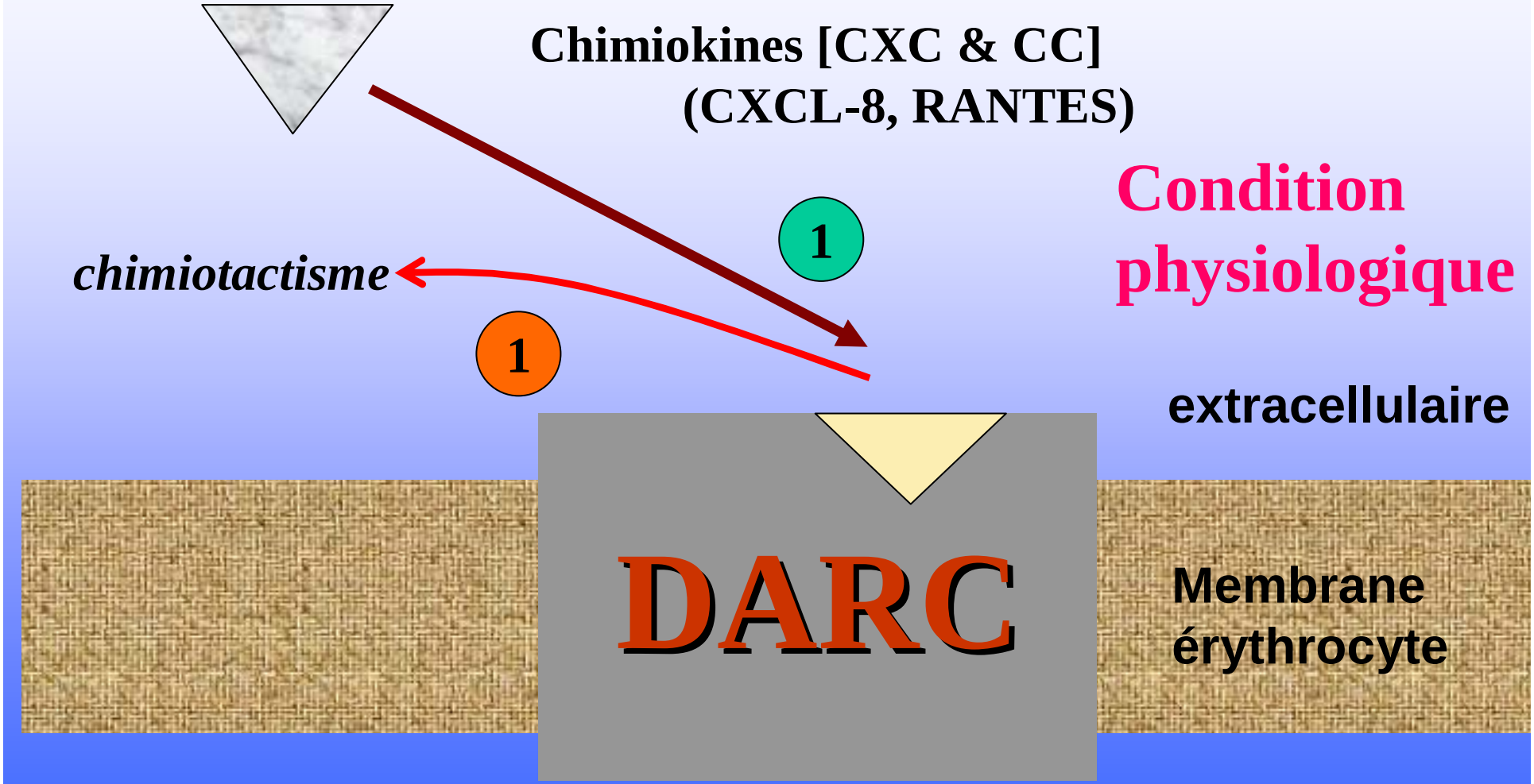
Récepteur silencieux aux chimiokines ➔ pas de transduction du signal !!!

Protéine transmembranaire à 7 segments transmembranaires (hypothèse).

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

DARC

BGM

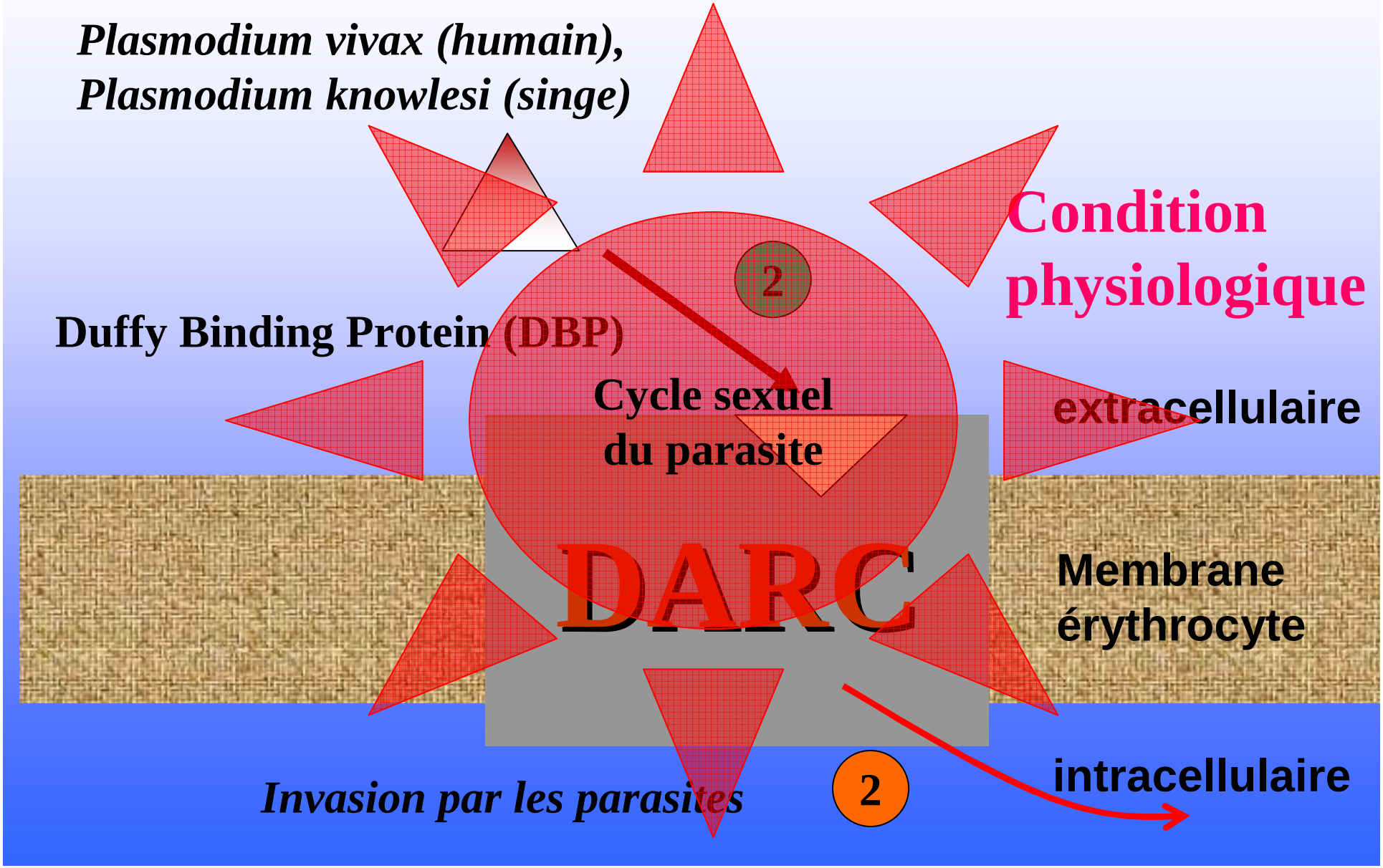


Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

DARC

Plasmodium vivax (humain),
Plasmodium knowlesi (singe)



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

DARC

BGM

Construction de modèles par modélisation comparative, en utilisant des résultats d'expériences de mutagenèse dirigé.

Méthodes de prédiction de segments transmembranaires, *threading*, *de novo*.

Les Blocs Protéiques ont été utilisé pour analyser la longue extrémité Nterminale (prédiction), puis analyser les résultats de recuit simulés effectués sur la protéine.

➔ A permis de mieux analyser la conformation très flexible (moins simple avec DSSP).

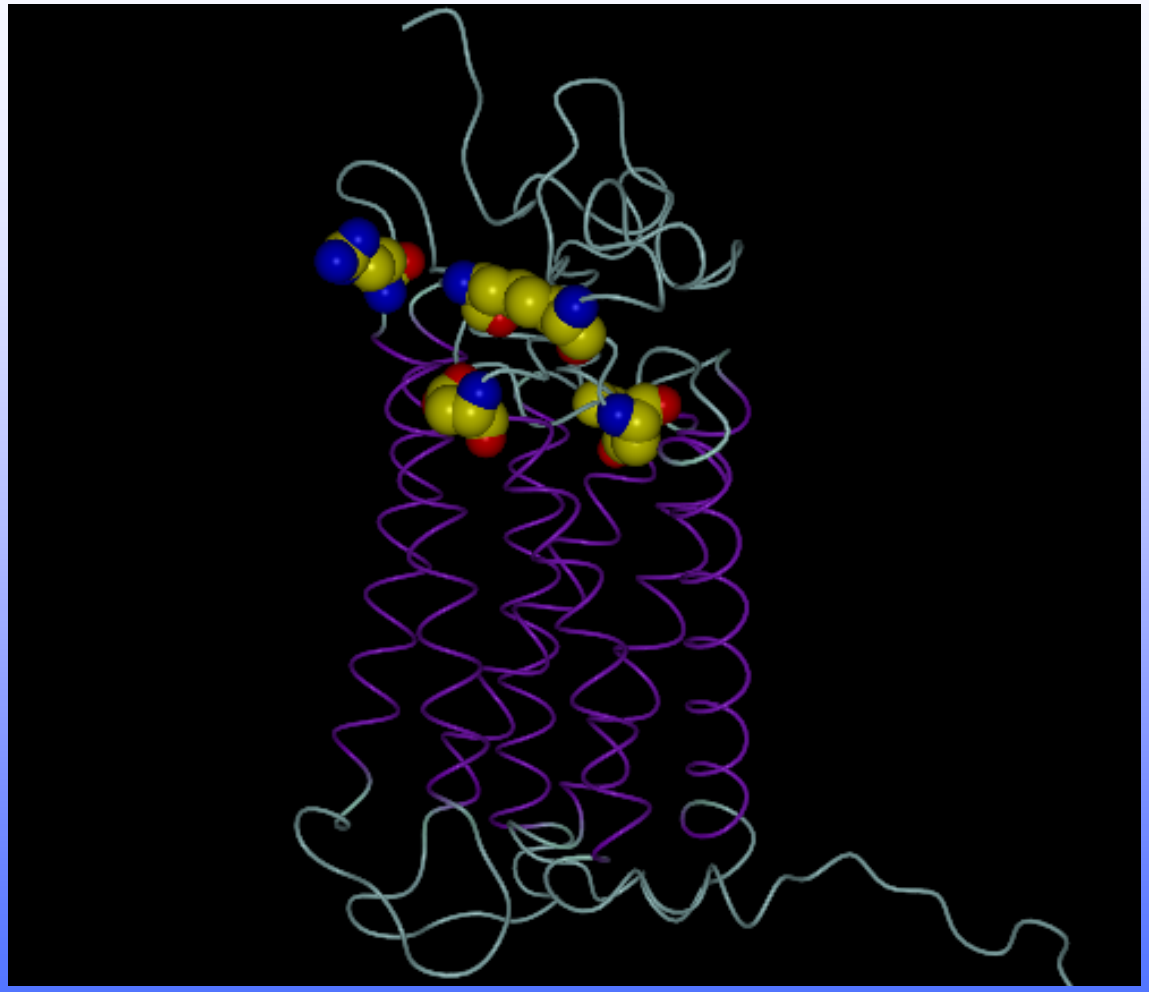
Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

DARC

BGM

Modèle correspondant aux données expérimentales.



de Brevern A.G., Wong H., Tournamille C., Colin Y., Le Van Kim C. & Etchebest C.,*A structural model of a seven transmembrane helices receptor: The Duffy Antigen / Receptor for Chemokine (DARC)*, **BBA**, en révision.

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Conclusion

BGM

Les structures secondaires → pas aussi simple que cela

Les alphabets structuraux → autre vision → autres possibilités

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Remerciements

BGM

EBGM

C. Etchebest,
S. Hazout,
C. Benros,

L. Fourrier,
H. Wong,

H. Valadié (CEA Grenoble),
R. Gautier (Univ. Nice).

U726 INSERM (INTS)

Y. Colin,
C. Le Van Kim,
C. Tournamille

LBGM (Réunion)

B. Offmann,
M. Tyagi

MIG INRA

J. Martin
J.-F. Gibrat
A. Marin

Indian Institute of Science (Bangalore)

N. Srinivasan

Remerciements

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Institut National de la Santé & de la Recherche Médicale
(Health & Medical Care)

UNIVERSITÉ Paris 7 Denis DIDEROT

University Paris VII

FONDATION RECHERCHE MÉDICALE
Découvrir pour guérir

Fondation pour la Recherche Médicale

Groupe de Graphisme & de Modélisation Moléculaire (GGMM)

Appel d'offre Bioinformatique inter EPST (2001 – 2002) & (2003 – 2004)

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Biblio.

- Bystroff, C. and Baker, D. (1998) Prediction of local structure in proteins using a library of sequence-structure motif. *J Mol Biol*. **281**, 565-577. *
- Camproux, A. C. *et al*. (1999). "Hidden Markov model approach for identifying the modular framework of the protein backbone." Protein Eng 12(12): 1063-73. *
- de Brevern, A.G., Etchebest, C. and Hazout, S. (2000) Bayesian probabilistic approach for predicting backbone structures in terms of protein blocks. *Proteins*. **41**, 271-287. *
- de Brevern A.G., Valadié H., Hazout H. & Etchebest C. (2002) Extension of a local backbone description using a structural alphabet. A new approach to the sequence-structure relationship, *Protein Science*, **11**, 2871-2886.
- Karchin, R., Cline, M., Mandel-Gutfreund, Y. and Karplus, K. (2003) Hidden Markov models that use predicted local structure for fold recognition: alphabets of backbone geometry. *Proteins*. **51**, 504-514. *
- de Brevern, A.G. and Hazout, S. (2003). Improvement of "Hybrid Protein Model" to define an optimal repertory of contiguous 3D protein structure fragments. *Bioinformatics*. **19**, 345-353.
- Camproux, A.C. et al. (2004). A hidden markov model derived structural alphabet for proteins. J Mol Biol 339(3): 591-605.
- Etchebest C., Benros C., Hazout S. & de Brevern A.G. (2005) A structural alphabet for local protein structures: improved prediction methods *Proteins* in press. *
- de Brevern A.G. (2005) New assessment of a structural alphabet, *In Silico Biology*, **5**:26.
- de Brevern A.G., Wong H., Tournamille C., Colin Y., Le Van Kim C. & Etchebest C.,"A structural model of a seven transmembrane helices receptor: The Duffy Antigen / Receptor for Chemokine (DARC)". *

http://www.ebgm.jussieu.fr/~debrevern/
alexandre.debrevern@ebgm.jussieu.fr