

# Meet-U

PROJET COLLABORATIF  
PARIS 6 - PARIS 7 - PARIS 11 - EVRY

édition 2018

# OBJECTIFS

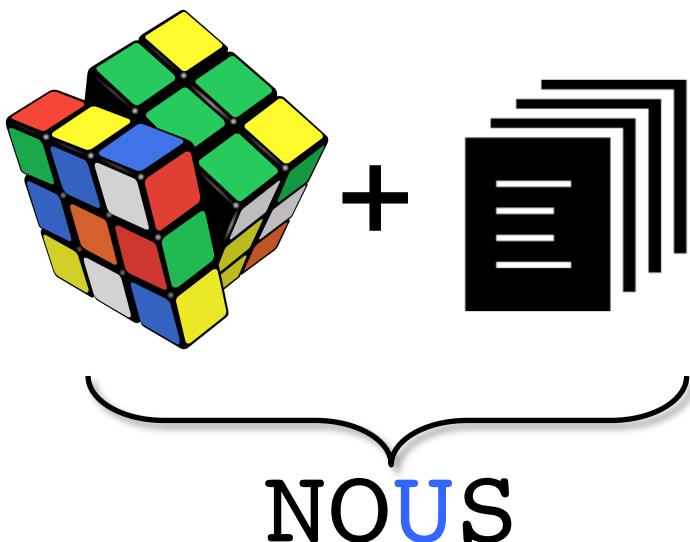
- Projet tutoré en équipe

# OBJECTIFS

- Projet tutoré en équipe
- Développement d'un programme intégrant les connaissances théoriques et techniques acquises pendant la formation afin de les appliquer à un problème concret de la biologie

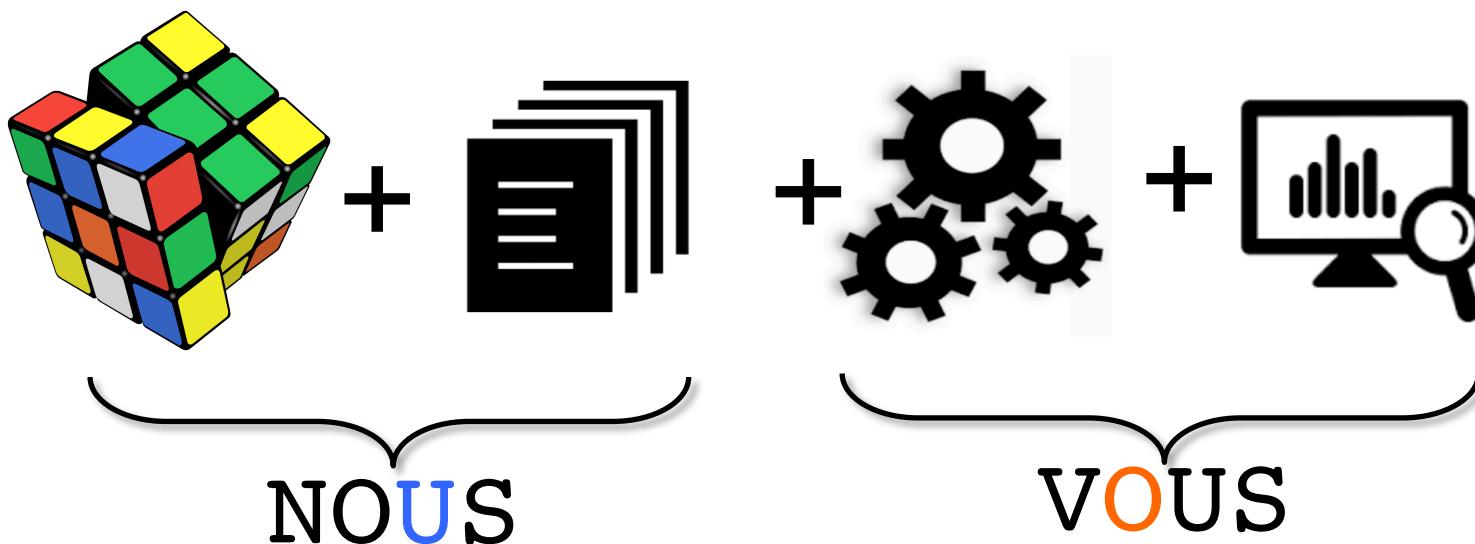
# OBJECTIFS

- Projet tutoré en équipe
- Développement d'un programme intégrant les connaissances théoriques et techniques acquises pendant la formation afin de les appliquer à un problème concret de la biologie



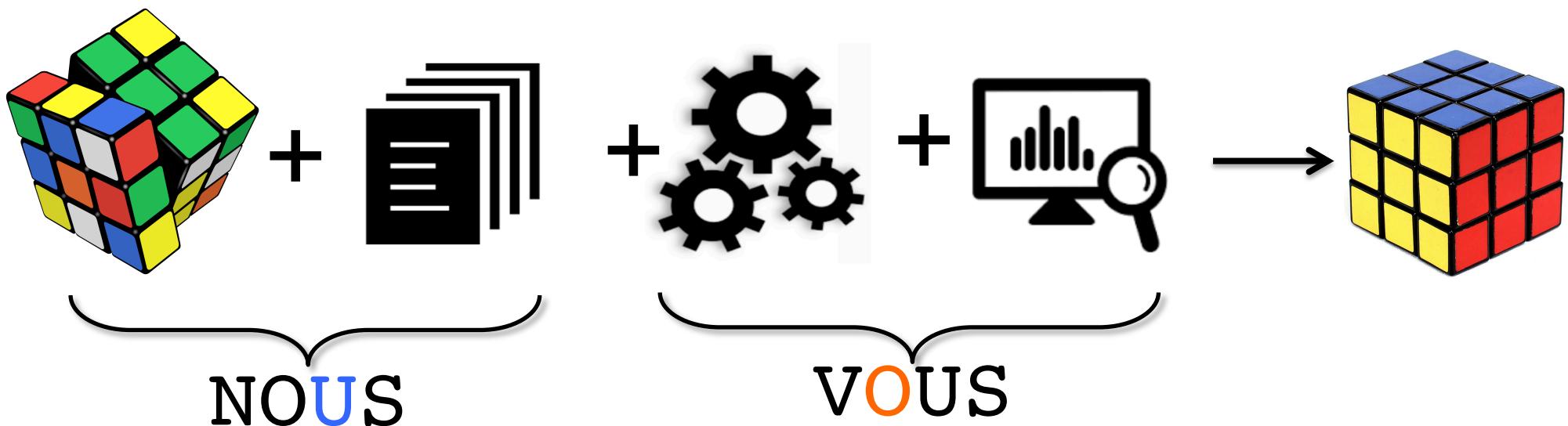
# OBJECTIFS

- Projet tutoré en équipe
- Développement d'un programme intégrant les connaissances théoriques et techniques acquises pendant la formation afin de les appliquer à un problème concret de la biologie



# OBJECTIFS

- Projet tutoré en équipe
- Développement d'un programme intégrant les connaissances théoriques et techniques acquises pendant la formation afin de les appliquer à un problème concret de la biologie



# OBJECTIFS

- **Projet tutoré en équipe**
- **Développement d'un programme** intégrant les connaissances théoriques et techniques acquises pendant la formation afin de les appliquer à un problème concret de la biologie
- **Colloque** : projets évalués par un jury **d'experts extérieurs & enseignants-chercheurs** de Paris 6, Paris 7, Paris 11 en janvier 2018

# QUI ?

- équipes de 4
- les étudiants de Paris 6, de Paris 7, de Paris 11
- les équipes pédagogiques

**Paris 6** : G. Bouvier, E. Laine, H. Richard

**Paris 7** : R. Coppée, JC. Gelly, C. Périn, G. Postic

**Paris 11** : A. Ferré, G. Lelandais, A. Lopes, H. Schweke

# ORGANISATION

équipe  
*amont*

équipe  
*aval*

# ORGANISATION

équipe  
*amont*

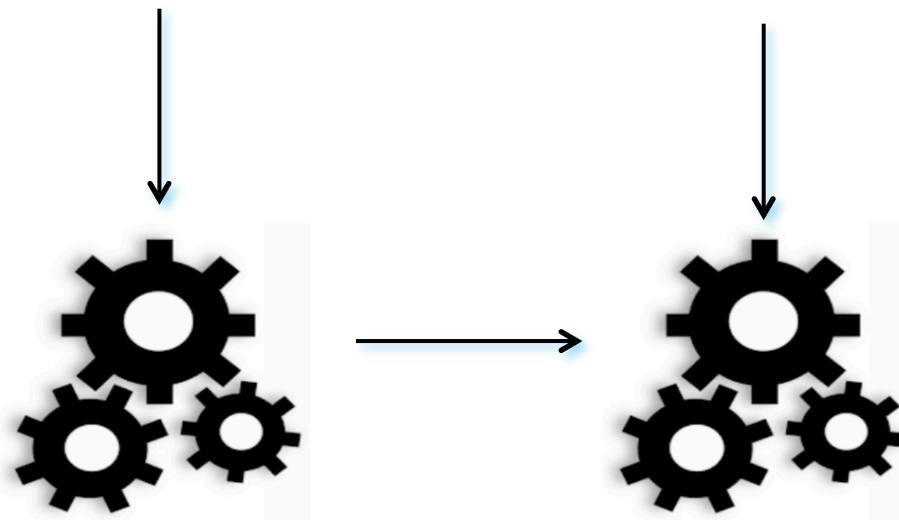
équipe  
*aval*



# ORGANISATION

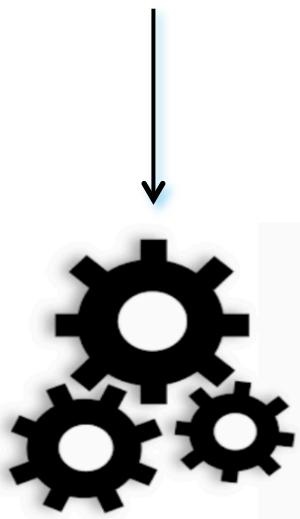
équipe  
*amont*

équipe  
*aval*

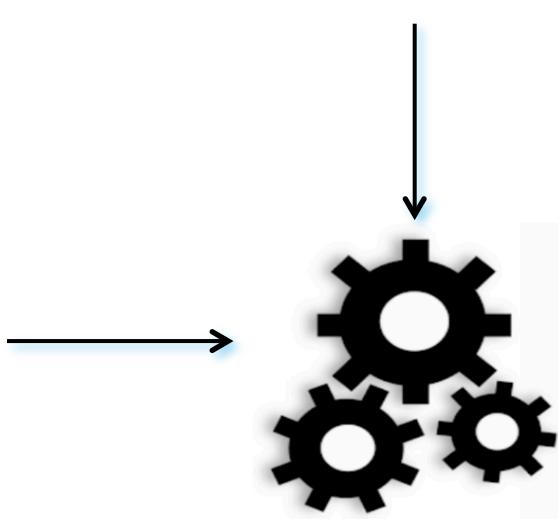


# ORGANISATION

**équipe  
*amont***



**équipe  
*aval***



# ORGANISATION

$\frac{1}{2}$  journée  
**commune**



Orsay (P11)  
29 septembre

3H



Présentation du sujet,  
consignes, matériel,  
constitution des équipes.

# ORGANISATION

$\frac{1}{2}$  journée  
**commune**

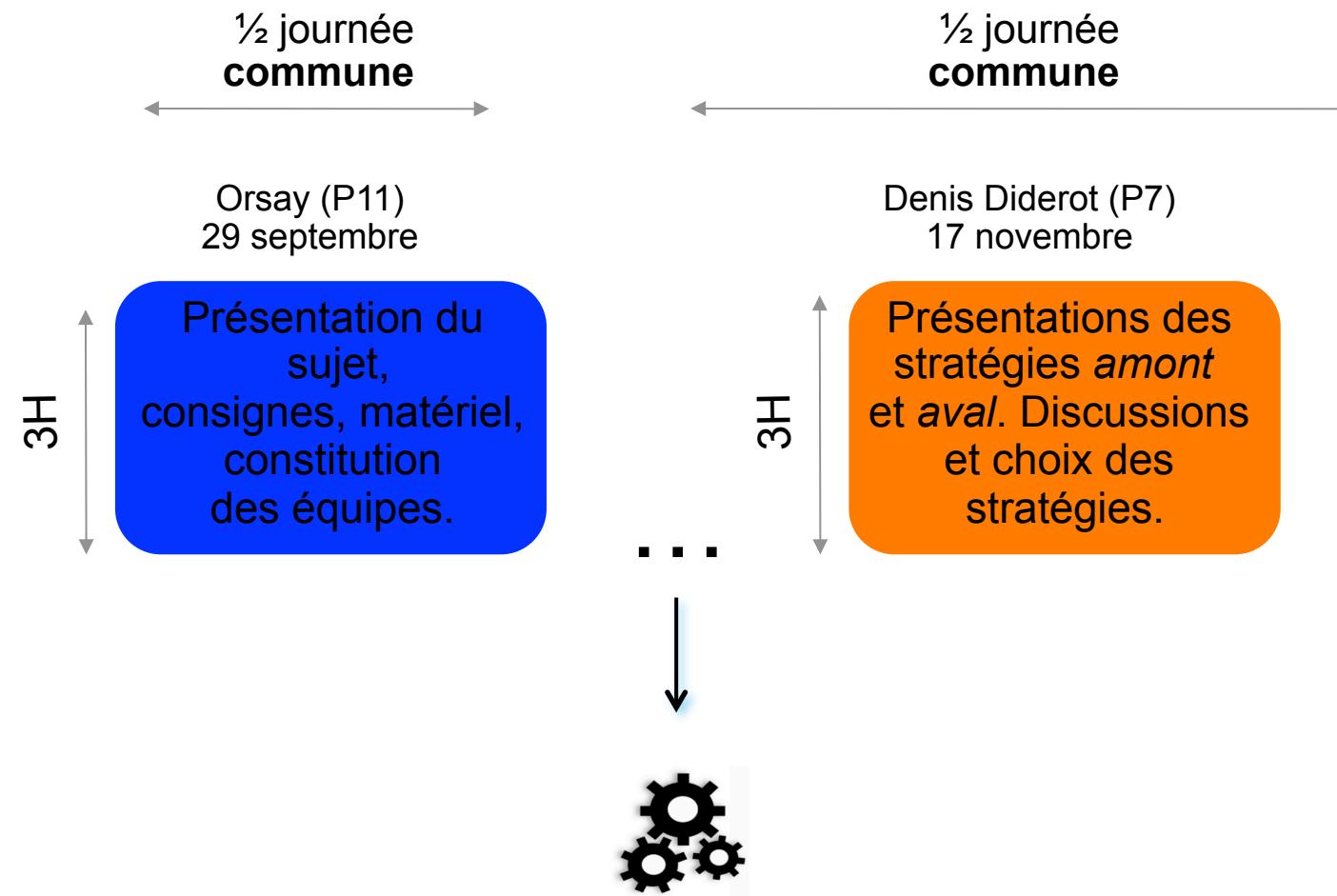
Orsay (P11)  
29 septembre

Présentation du sujet,  
consignes, matériel,  
constitution des équipes.



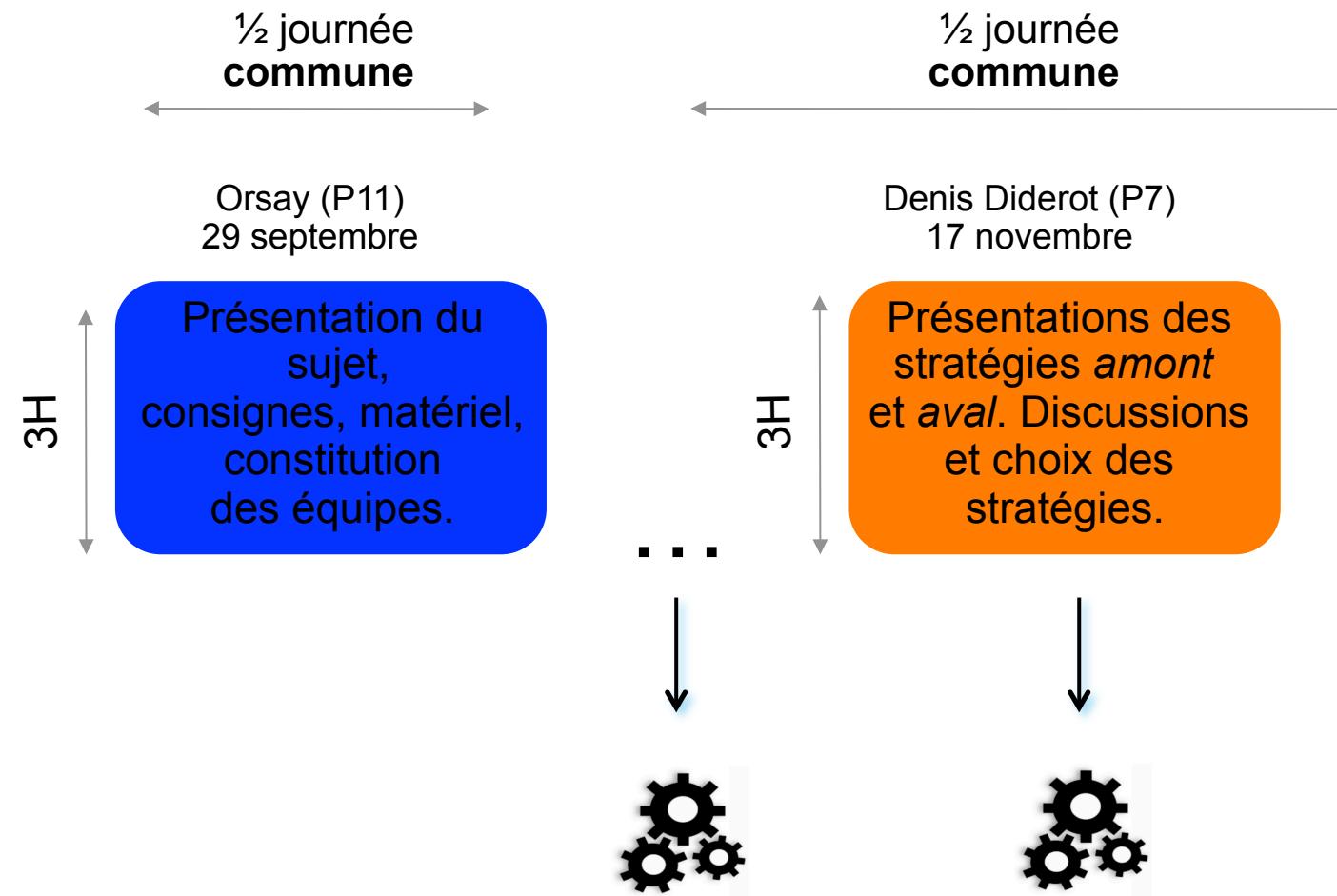
- Développement des stratégies amont et aval en parallèle.

# ORGANISATION



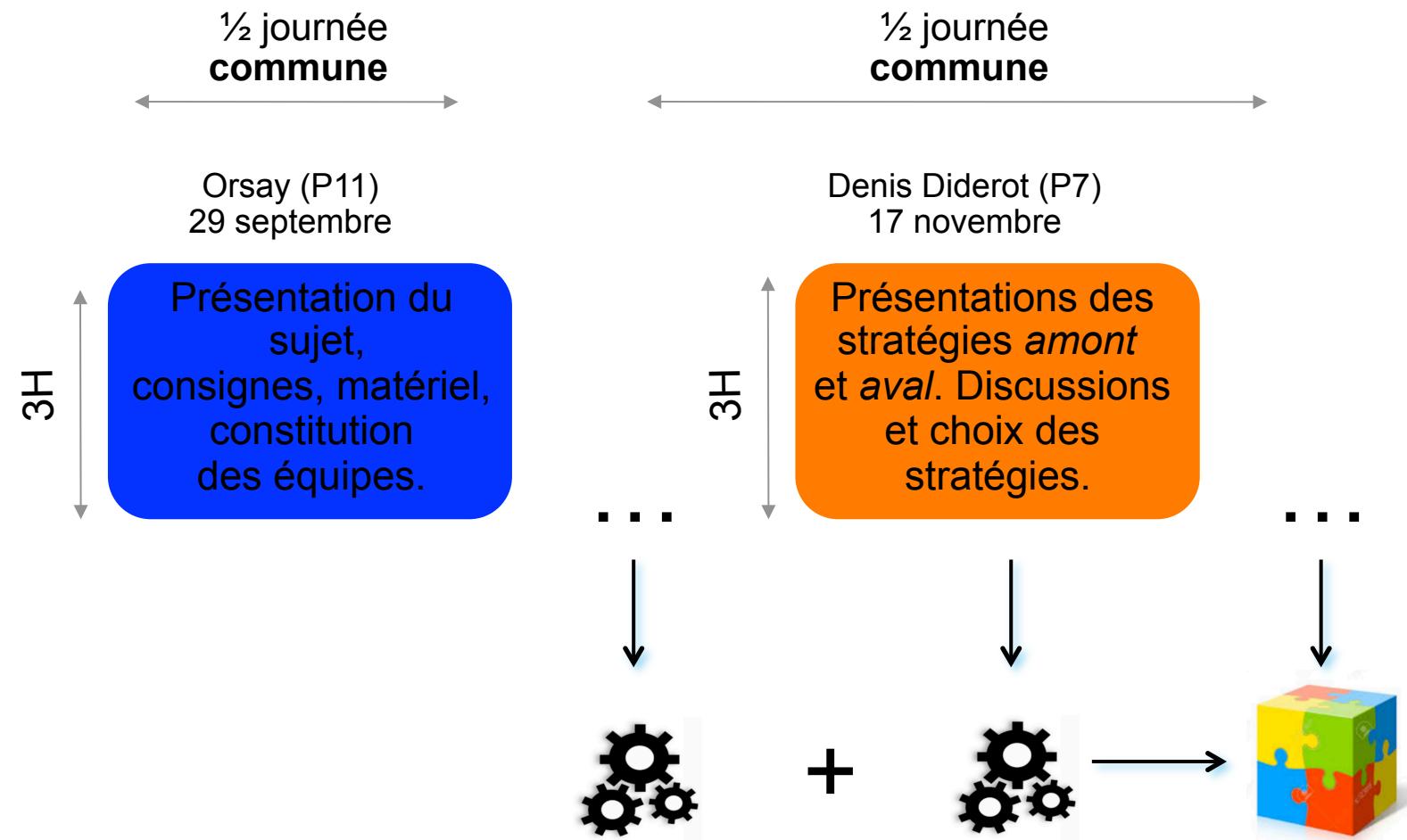
- Développement des stratégies amont et aval en parallèle.
- Choix de la stratégie amont pour les équipes aval et de la stratégie aval pour les équipes amont.

# ORGANISATION



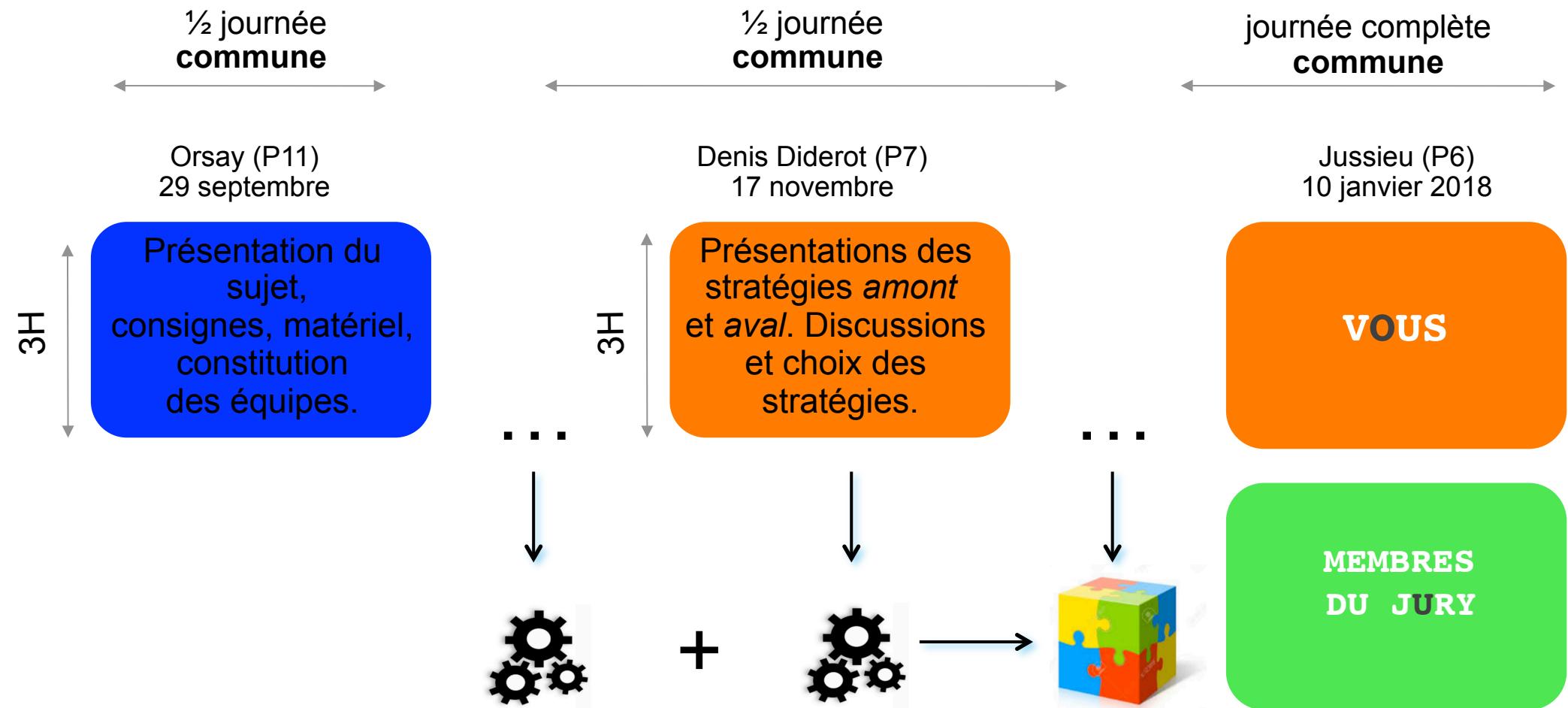
- Développement des stratégies amont et aval en parallèle.
- Choix de la stratégie amont pour les équipes aval et de la stratégie aval pour les équipes amont.

# ORGANISATION



- Développement des stratégies amont et aval en parallèle.
- Choix de la stratégie amont pour les équipes aval et de la stratégie aval pour les équipes amont.
- Assemblage des deux stratégies : pipeline traitant le problème de A à Z.

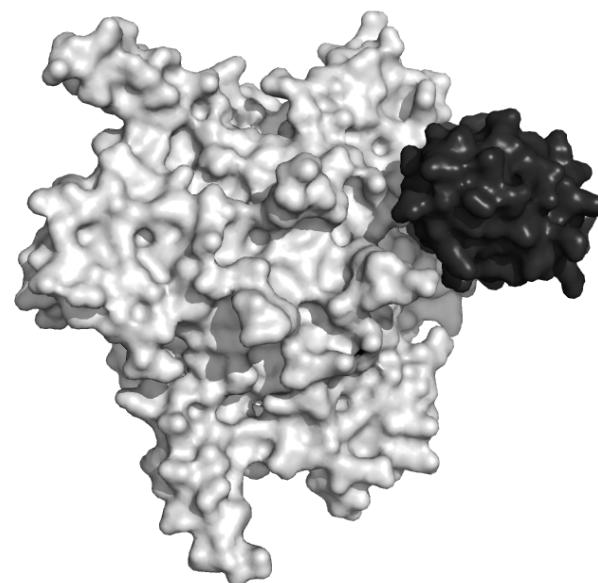
# ORGANISATION



- Développement des stratégies amont et aval en parallèle.
- Choix de la stratégie amont pour les équipes aval et de la stratégie aval pour les équipes amont.
- Assemblage des deux stratégies : pipeline traitant le problème de A à Z.
- Présentation de la stratégie et des résultats.

# Meet-U 2016

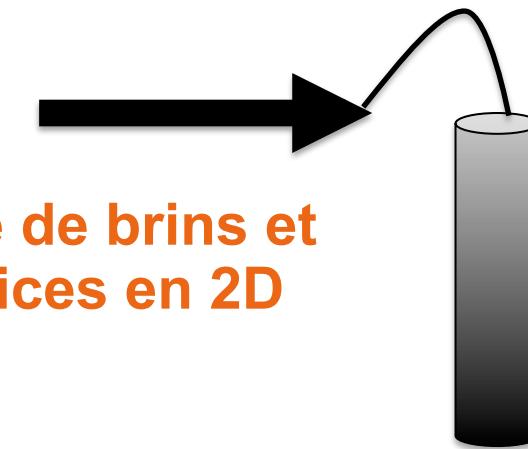
**It's time to dock!**



# Qu'est-ce qu'une protéine?

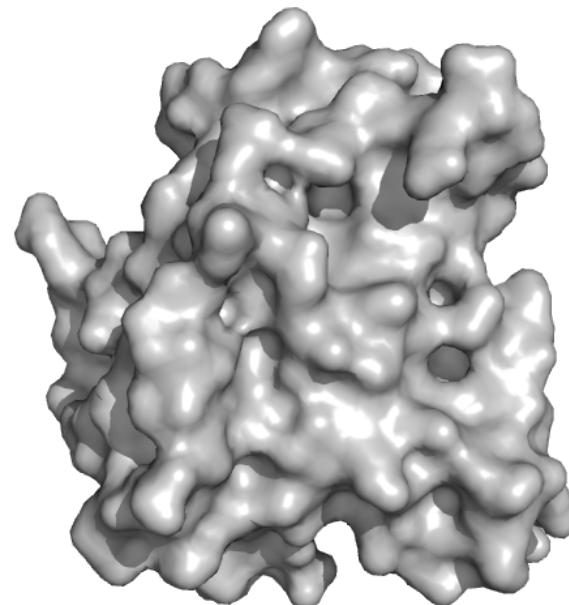
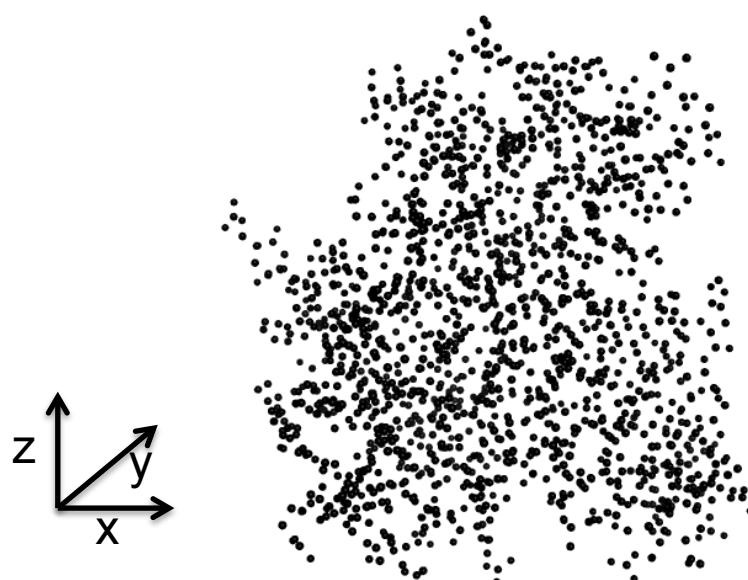
Texte en 1D

WPLSSSVPSQKTYQGSYGFRLGFLH

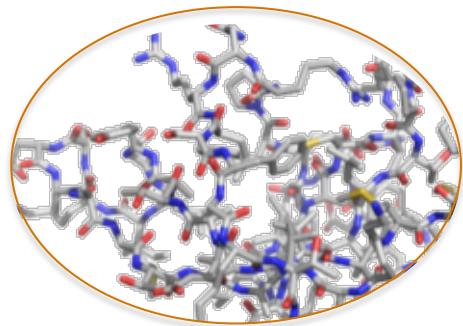


Série de brins et  
hélices en 2D

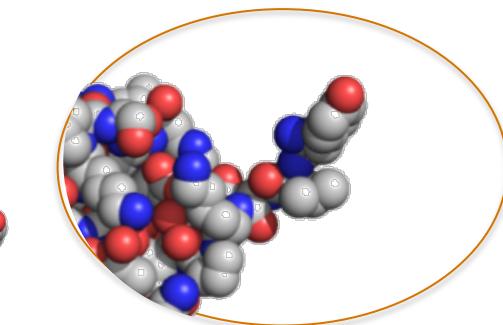
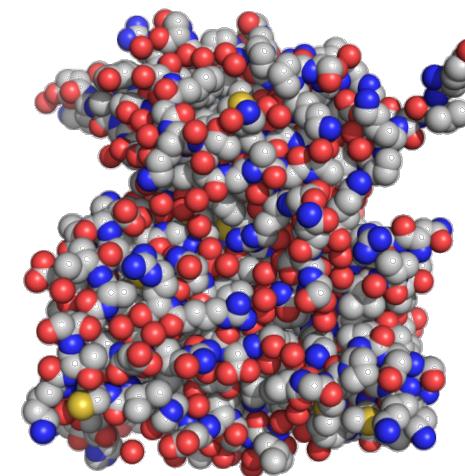
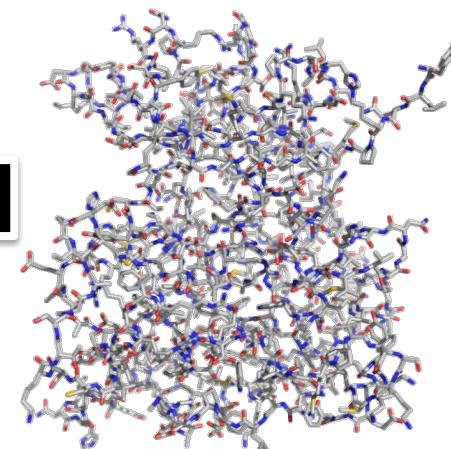
Ensemble de points en 3D



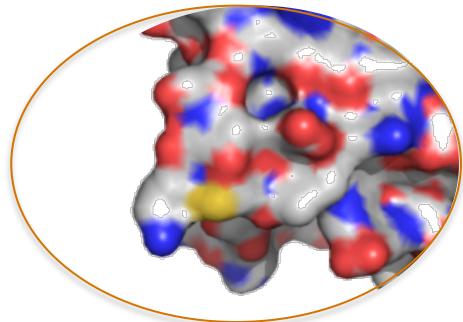
# Différentes représentations



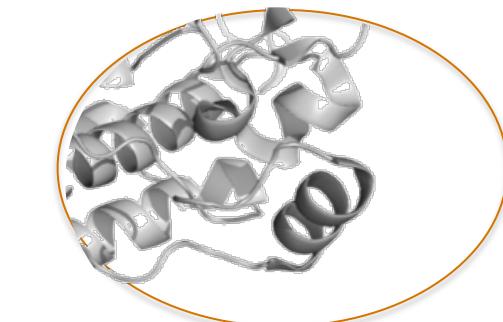
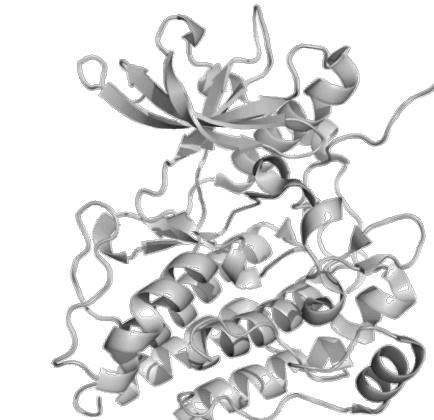
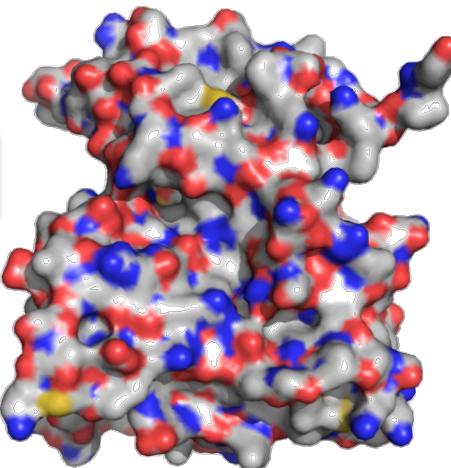
sticks



spheres

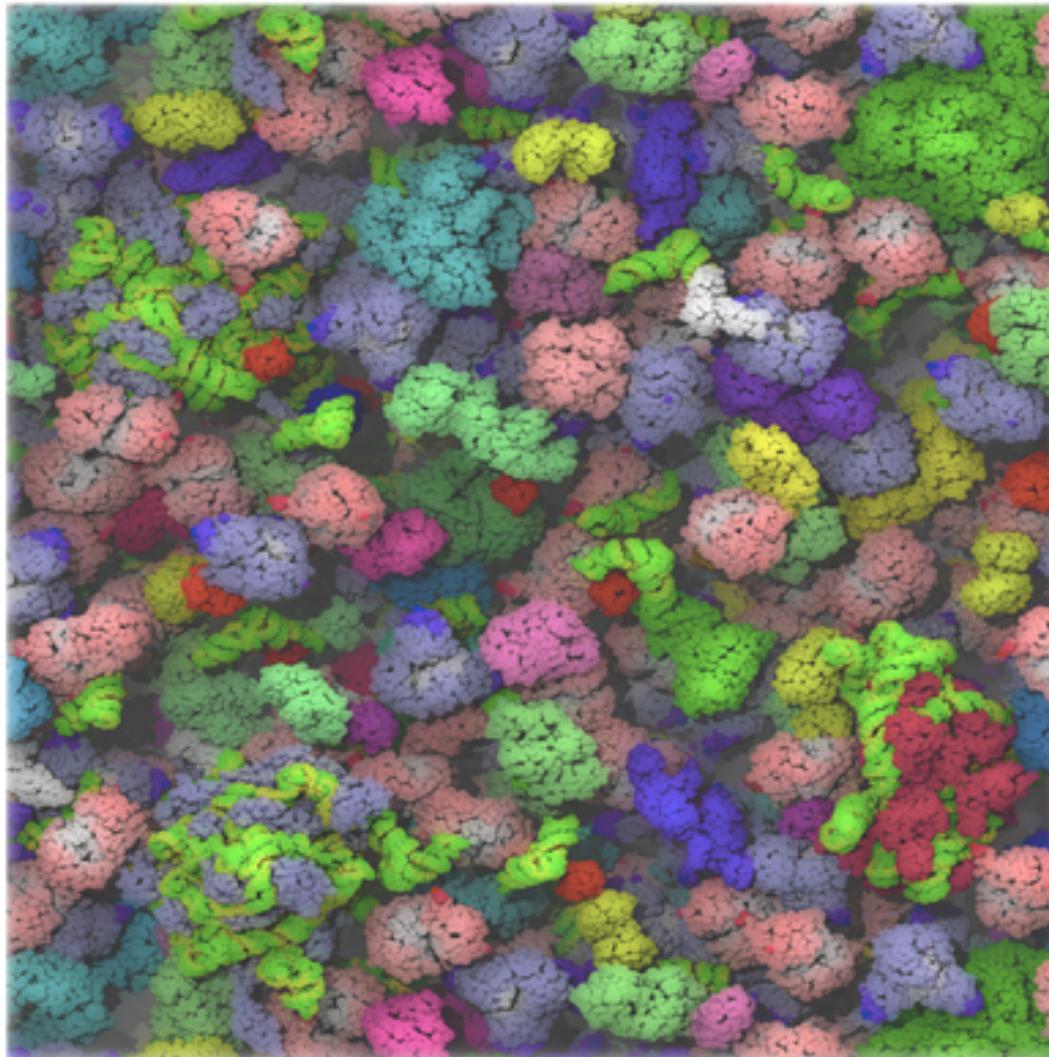


surface



cartoon

# Les protéines interagissent

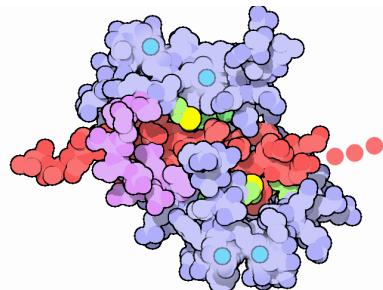


Simulation de protéines seules et en complexe, dans une cellule virtuelle d'*E. coli*

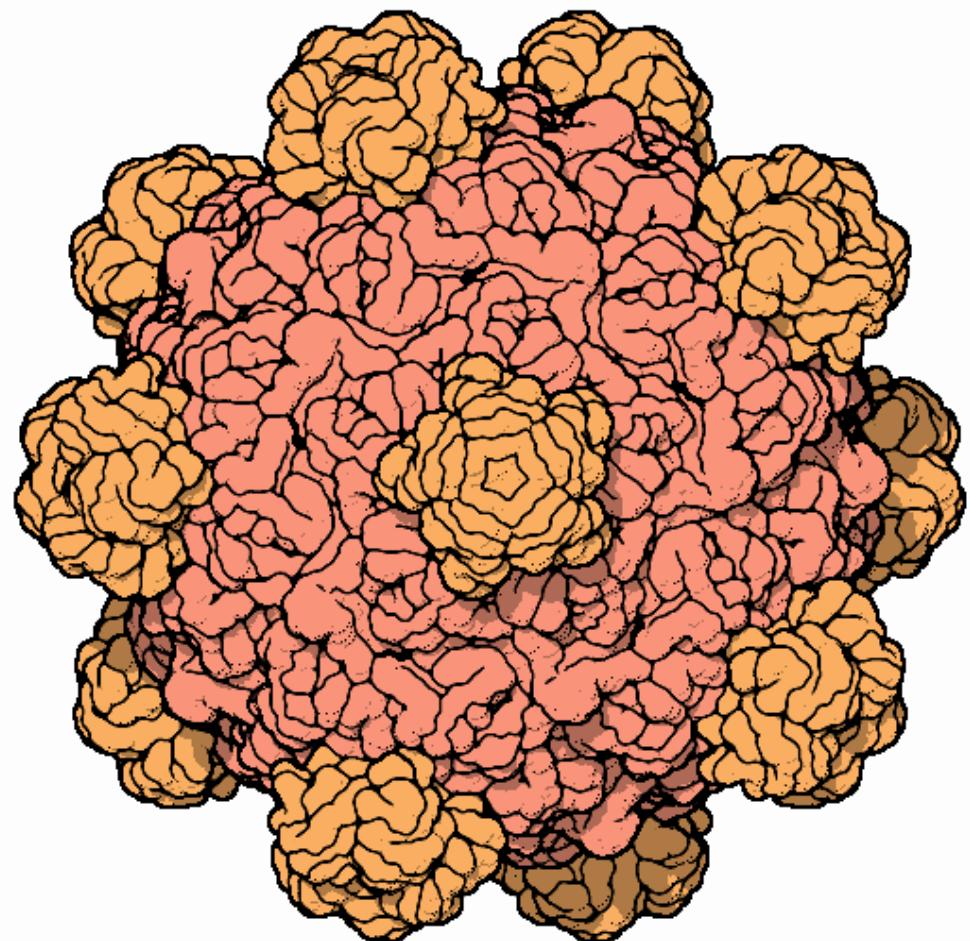
(McGuffee *et al.* 2010)

# Petits et grands

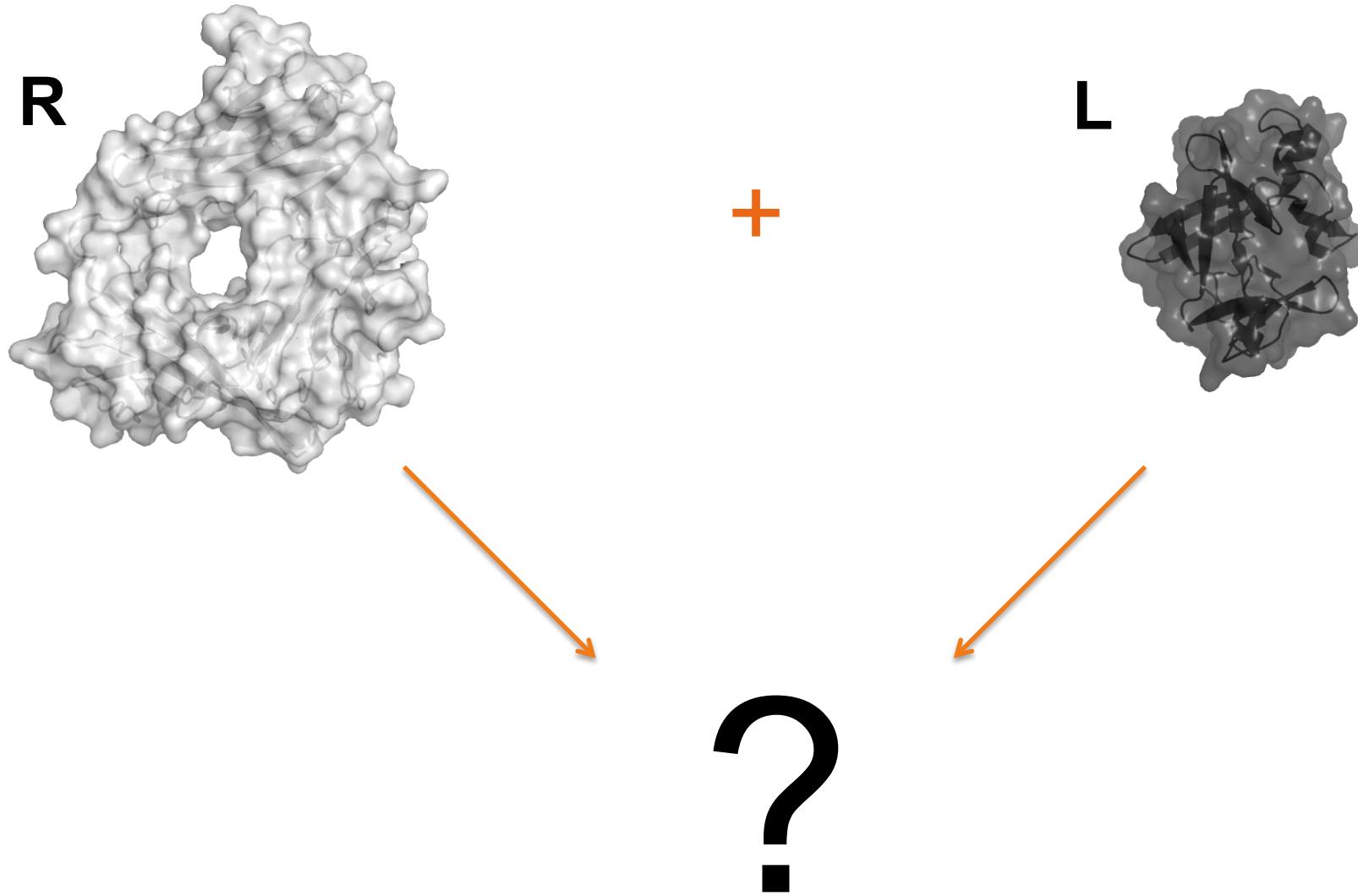
Complexe binaire



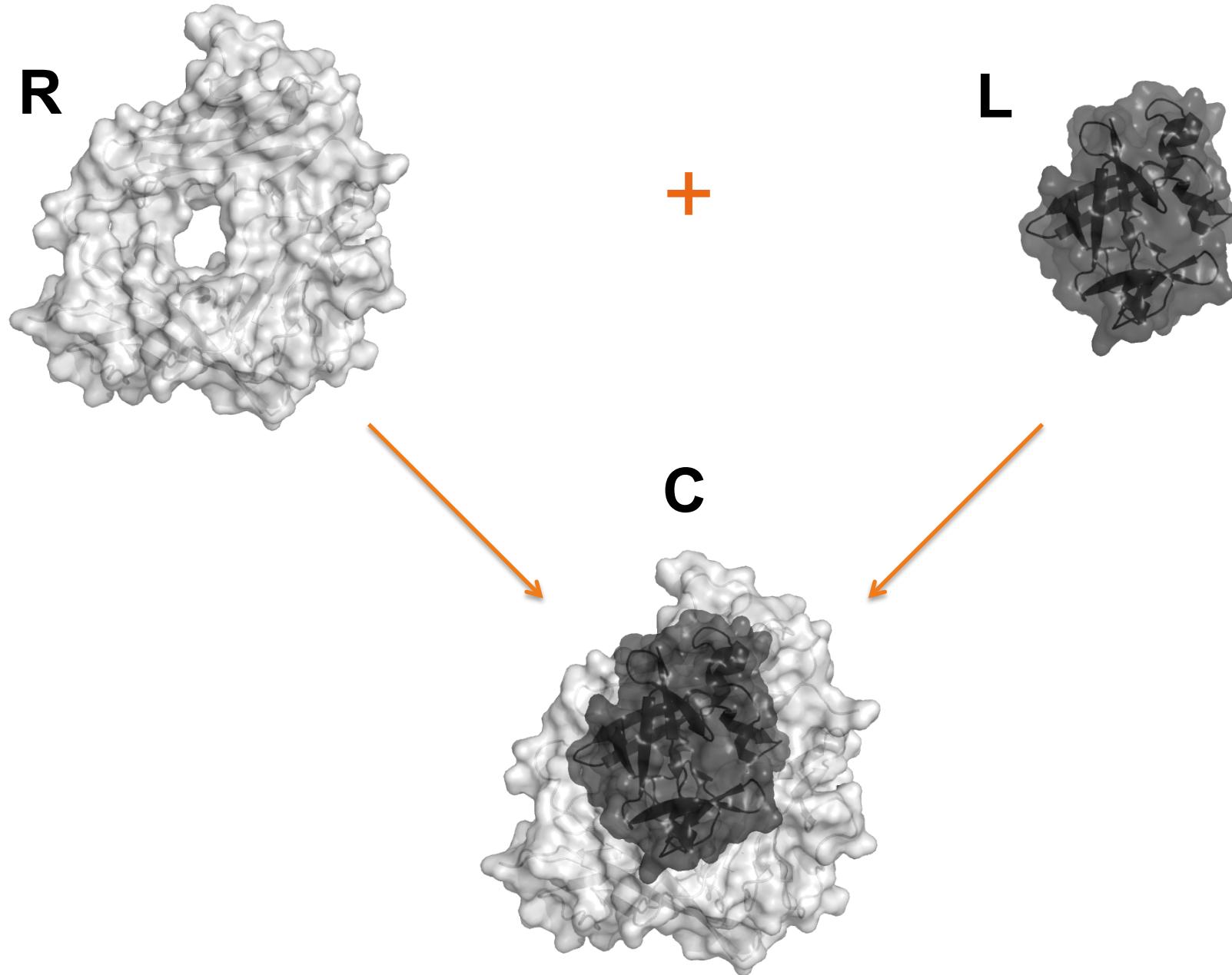
Bactériophage  
420 chaînes



# Docking



# Docking



# Etapes du docking

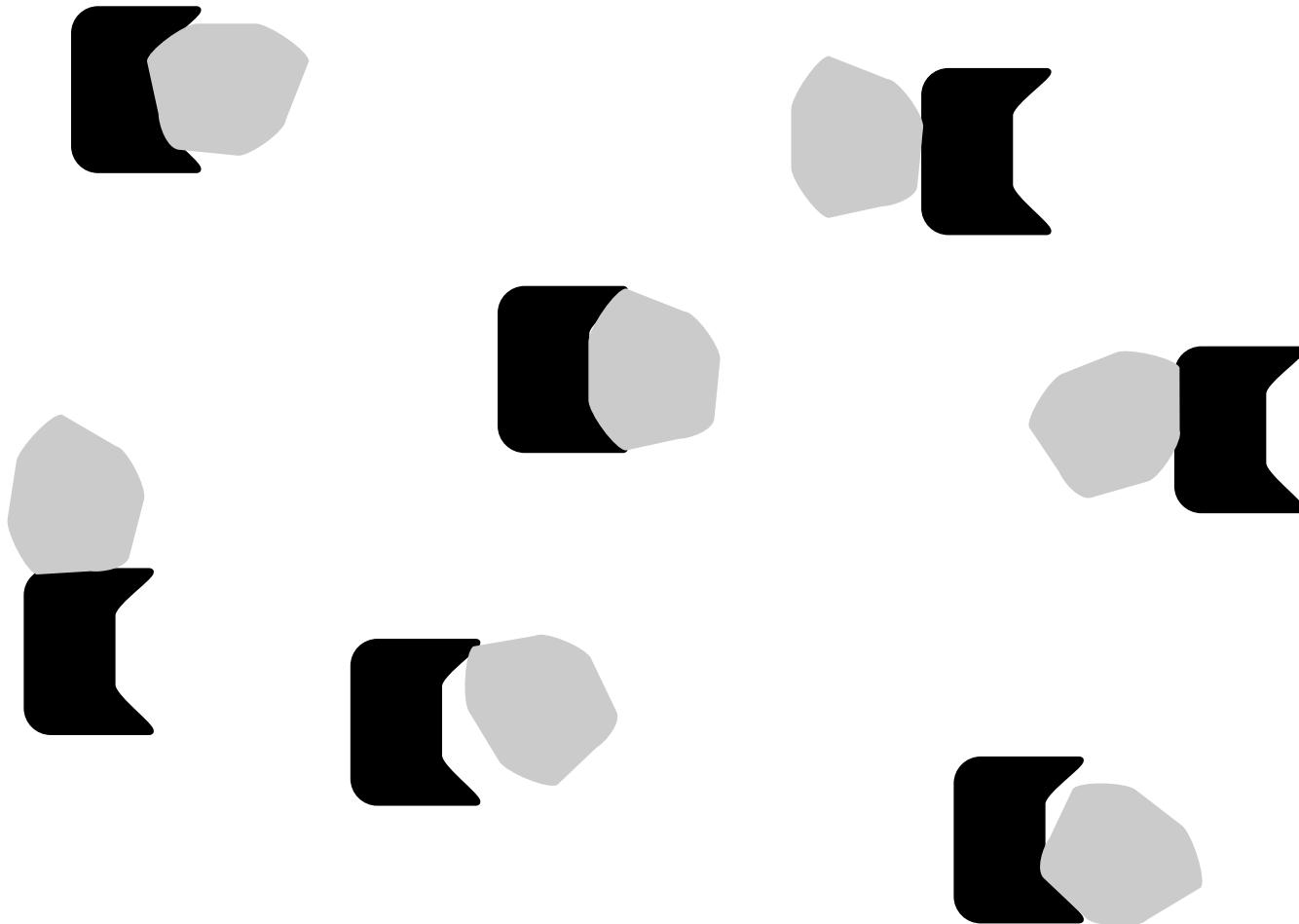
## 1) **Sampling** : échantillonage des conformations candidates

- générer un ensemble d'orientations/positions relatives du ligand par rapport au récepteur

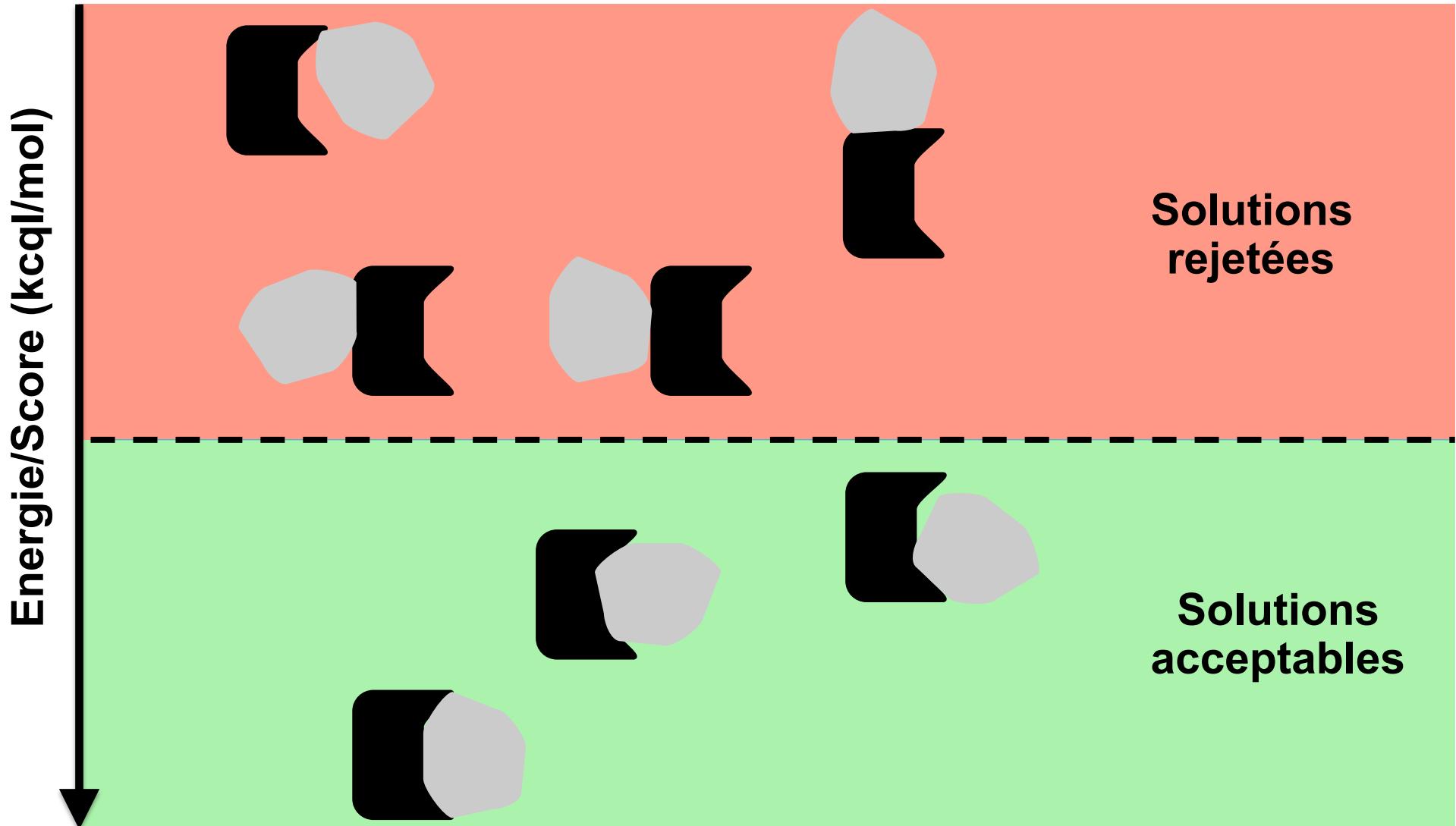
## 2) **Scoring** : évaluation des conformations candidates

- ranger les conformations pour identifier la ou les plus stable(s)/probable(s)

# Etape de sampling



# Etape de scoring



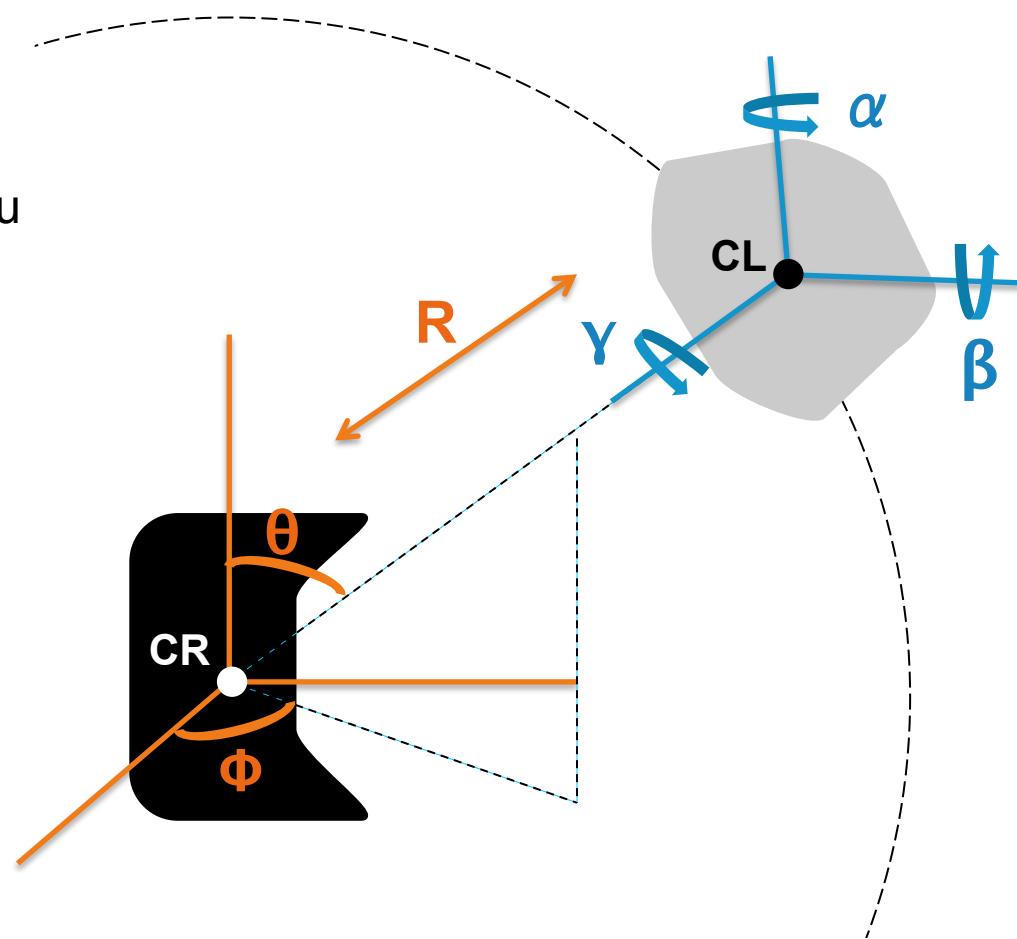
# Recherche de l'espace de docking

Les protéines sont considérées comme des corps rigides.

Le ligand subit des transformations (translations+rotations) relativement au récepteur.

## 6 Degrés de Liberté (DOF) :

- 2 angles d'Euler  $\theta$  et  $\Phi$ , rotation extrinsèque du ligand par rapport au récepteur
- 3 angles d'Euler  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , rotation intrinsèque du ligand autour de ses axes propres
- 1 distance  $R$  entre les 2 molécules



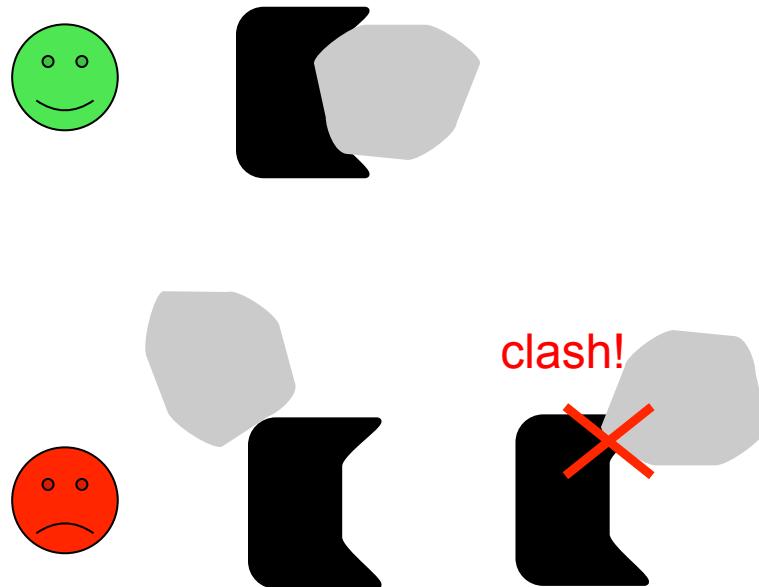
# Comment évaluer les complexes ?

---

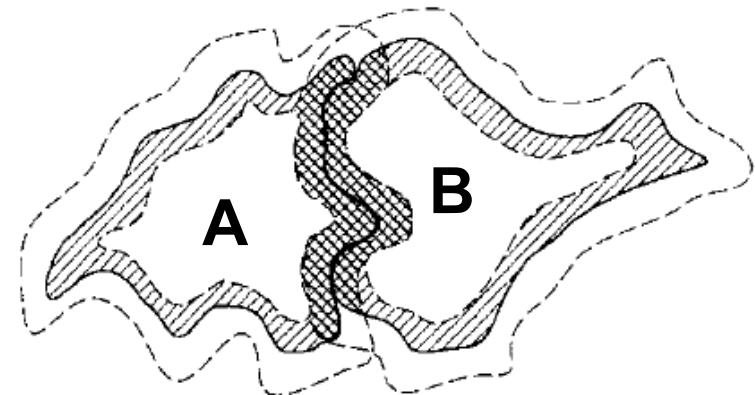
- Complémentarité géométrique des surfaces moléculaires

# Comment évaluer les complexes ?

- Complémentarité géométrique des surfaces moléculaires



HEX (Kemp & Ritchie 2000)



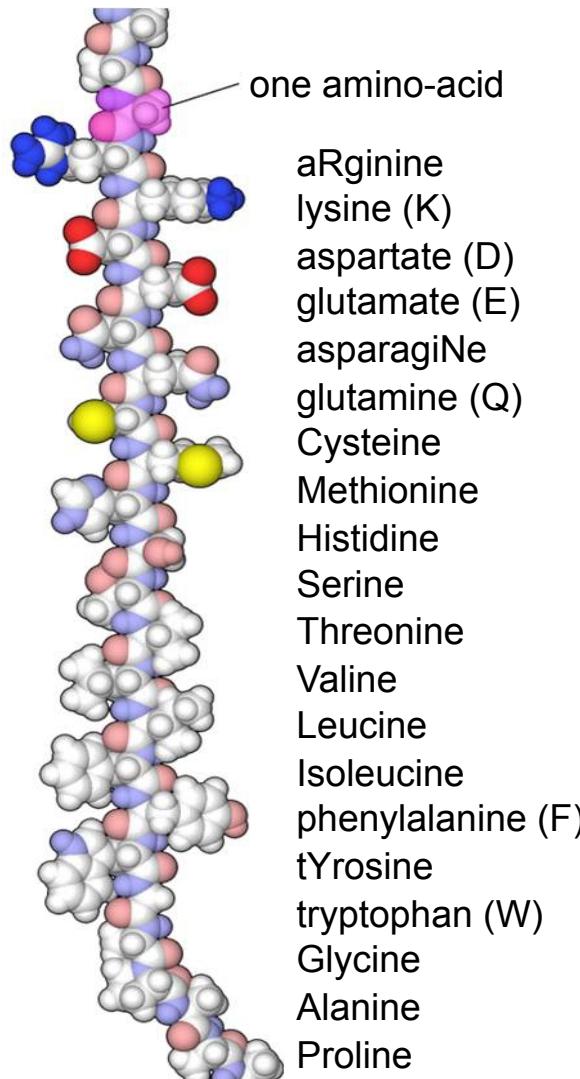
$$S = \int \sigma_A \tau_B dV + \int \tau_A \sigma_B dV - Q \int \tau_A \tau_B dV$$

complémentarité  
des surfaces  
intérieures &  
extérieures  
de A et de B

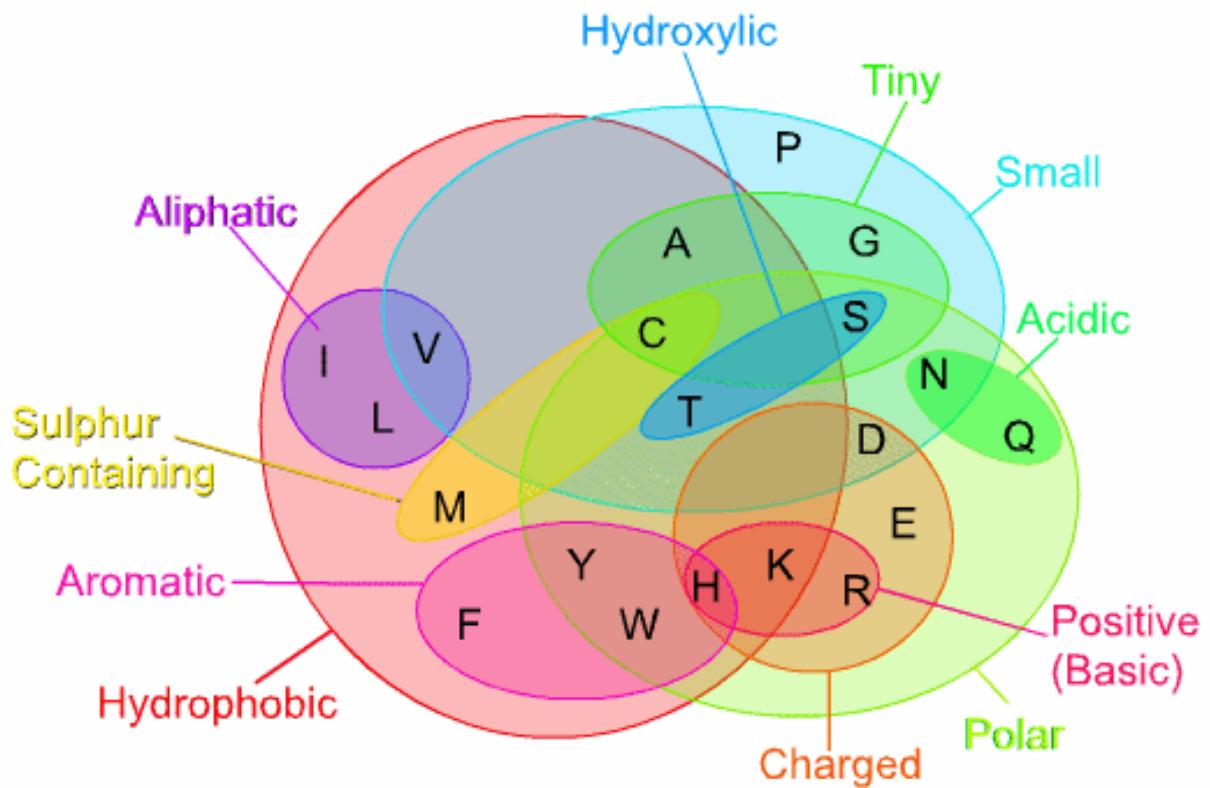
Pénalité  
de clash  
stérique

# Comment évaluer les complexes ?

- Complémentarité géométrique des surfaces moléculaires
- Compatibilité des propriétés physico-chimiques

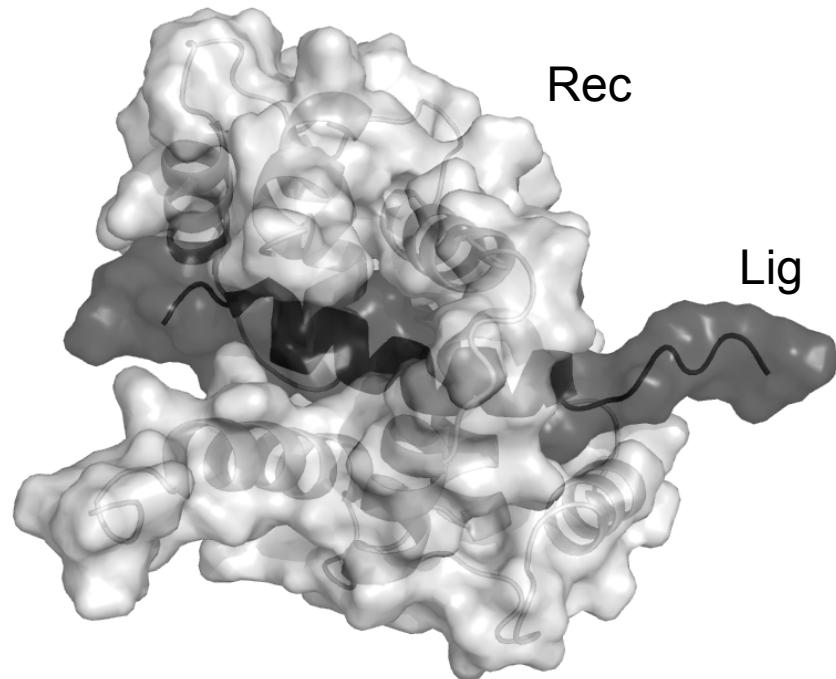
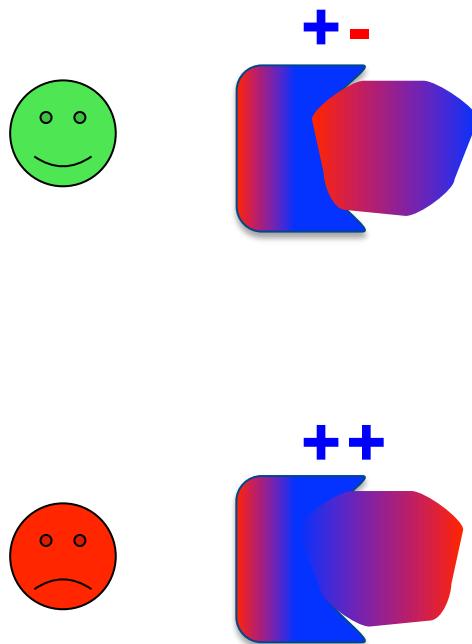


20 types d'acides  
aminés



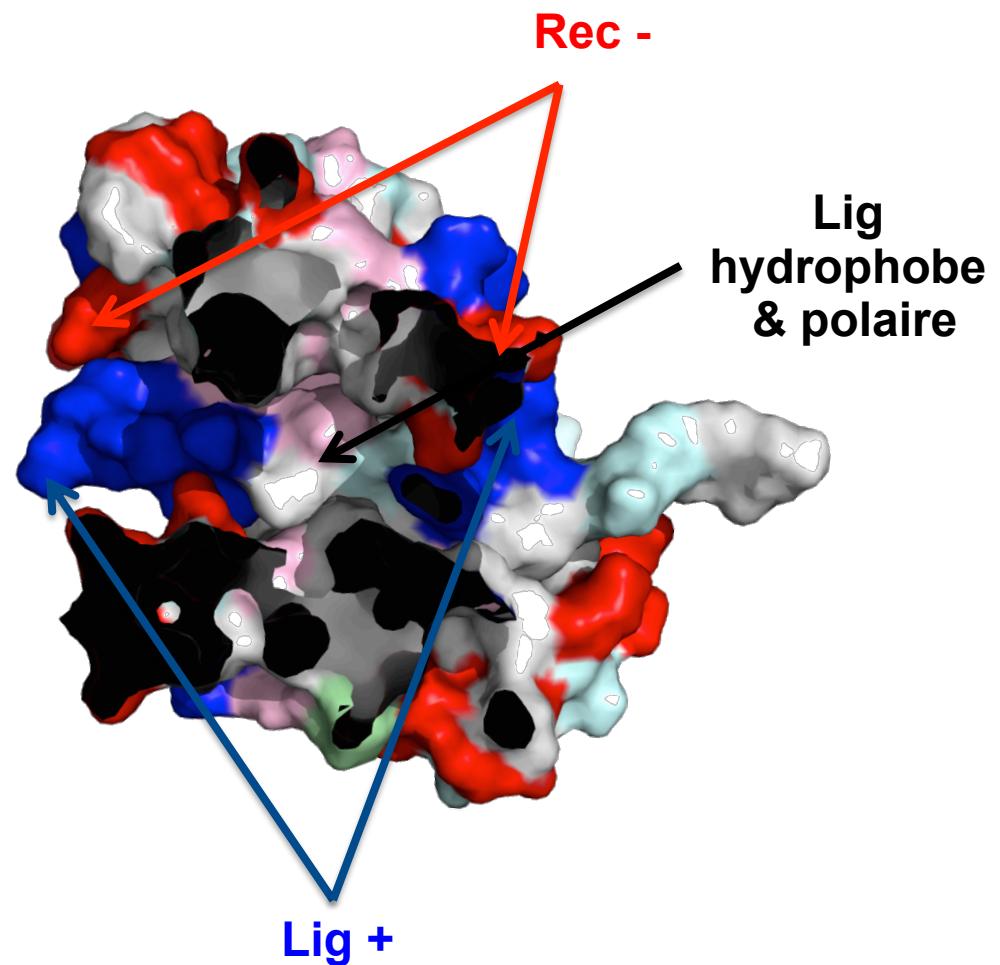
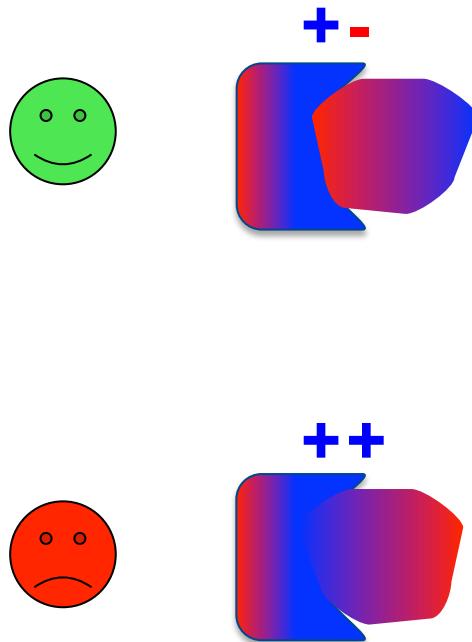
# Comment évaluer les complexes ?

- Complémentarité géométrique des surfaces moléculaires
- Compatibilité des propriétés physico-chimiques



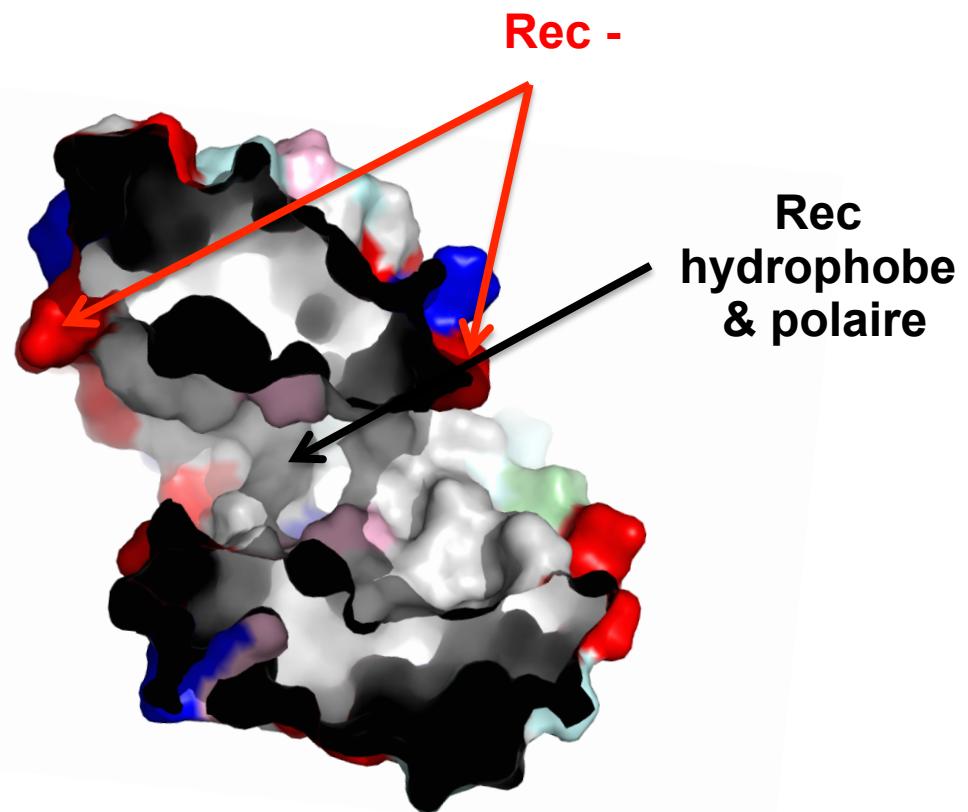
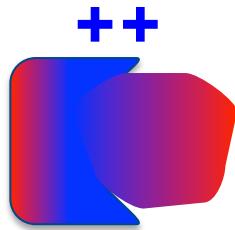
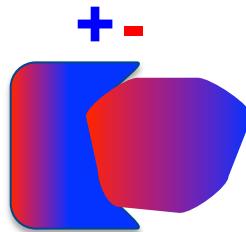
# Comment évaluer les complexes ?

- Complémentarité géométrique des surfaces moléculaires
- Compatibilité des propriétés physico-chimiques



# Comment évaluer les complexes ?

- Complémentarité géométrique des surfaces moléculaires
- Compatibilité des propriétés physico-chimiques

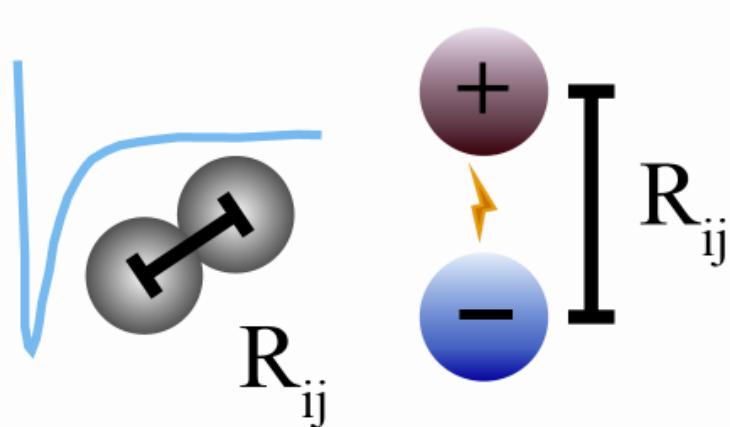


# Comment évaluer les complexes ?

- Complémentarité géométrique des surfaces moléculaires
- Compatibilité des propriétés physico-chimiques

Potentiel physique

$$\sum_{i < j} \left[ \frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right]$$



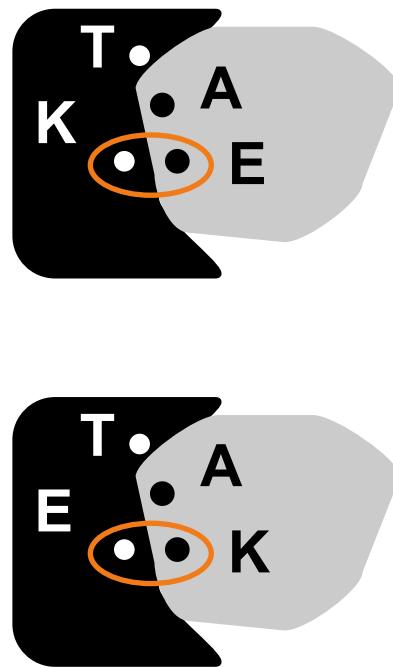
Potentiel statistique

$$\sum_{rij < rc} \frac{P_{aa(i),aa(j)}}{n}$$

$$p_{a,b} = -\log \frac{f(a,b)}{f(a)f(b)}$$

# Comment évaluer les complexes ?

- Complémentarité géométrique des surfaces moléculaires
  - Compatibilité des propriétés physico-chimiques
  - Histoire évolutive commune

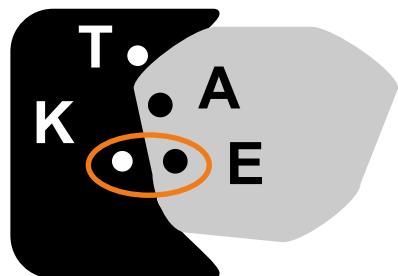


# signal de coévolution

K	A	T	M	.....	E	L	A	Hu
K	A	T	M	.....	E	L	A	Mo
K	V	T	M	.....	E	L	A	Rat
K	V	T	V	.....	E	I	A	Chimp
K	A	T	M	.....	E	I	A	Pig
E	V	T	M	.....	K	V	A	Xen
E	A	T	M	.....	K	L	A	Fugu
E	A	T	M	.....	K	L	A	Zeb

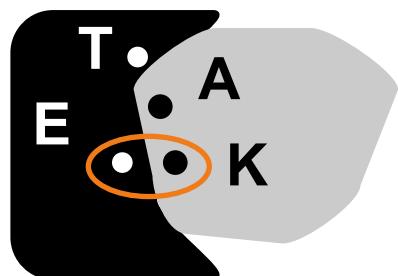
# Comment évaluer les complexes ?

- Complémentarité géométrique des surfaces moléculaires
- Compatibilité des propriétés physico-chimiques
- Histoire évolutive commune



**Conservation (1 position) :**

$$S_i = - \sum_a f(a_i) \log f(a_i)$$



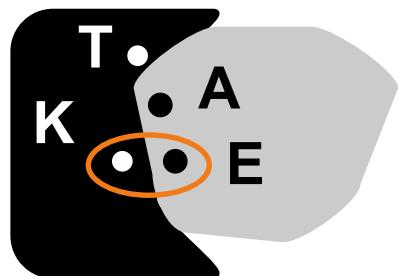
**Coévolution (2 positions) :**

$$MI_{i,j} = \sum_{a,b} f(a_i, b_j) \log \frac{f(a_i, b_j)}{f(a_i)f(b_j)}$$

**Problème : ratio signal/bruit faible**

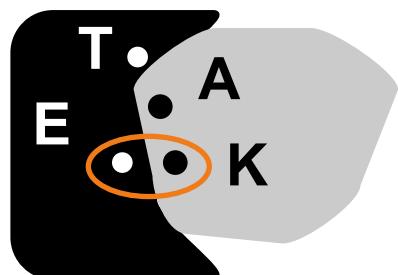
# Comment évaluer les complexes ?

- Complémentarité géométrique des surfaces moléculaires
- Compatibilité des propriétés physico-chimiques
- Histoire évolutive commune



Conservation (1 position) :

$$S_i = - \sum_a f(a_i) \log f(a_i)$$



Coévolution (2 positions) :

Solution:

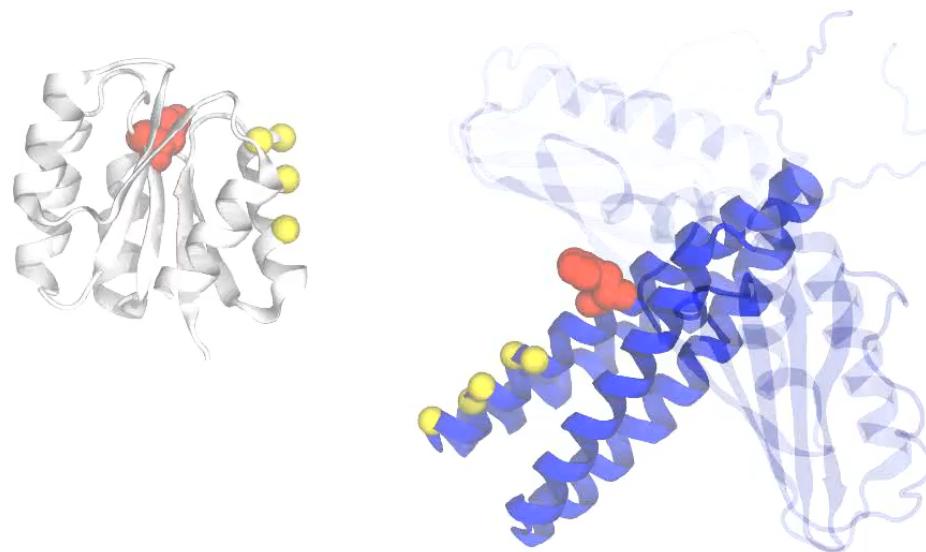
- corrections sur les fréquences (Mlp, Mlc)
- Direct Coupling Analysis (Weigt et al. 2009)

$$e_{i,j}(a,b) = -(C^{-1})_{ij}(a,b)$$

$$C_{ij}(a,b) = f_{ij}(a,b) - f_i(a)f_j(b)$$

# Comment évaluer les complexes ?

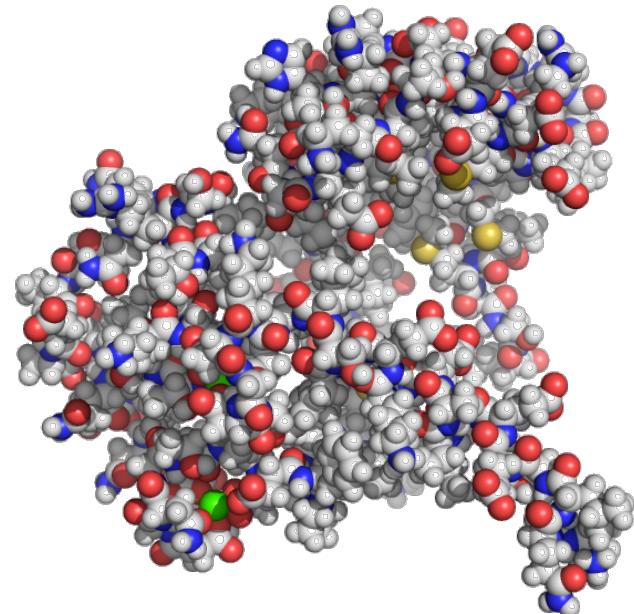
- Complémentarité géométrique des surfaces moléculaires
- Compatibilité des propriétés physico-chimiques
- Histoire évolutive commune



# ~~Scoring~~ Sampling

- ✓ Complémentarité géométrique des surfaces moléculaires
  - ✓ Compatibilité des propriétés physico-chimiques
  - ✓ Histoire évolutive commune
- **Toutes ces propriétés des protéines peuvent aussi servir à réduire l'espace de recherche du docking !!**

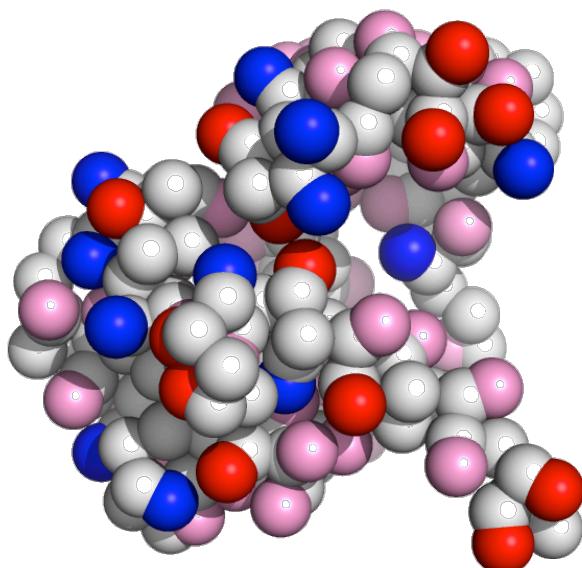
# Niveaux de résolution



Modèle tout atome

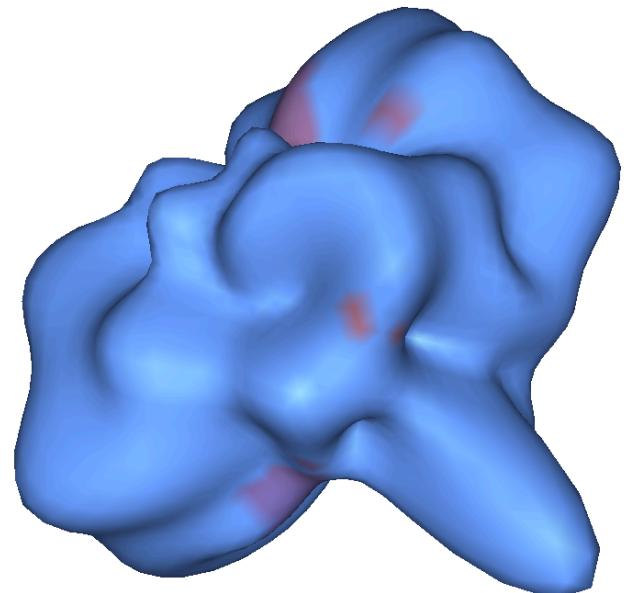
● oxygen  
● nitrogen  
● carbon

Modèle gros-grains  
(pseudo-atomes)

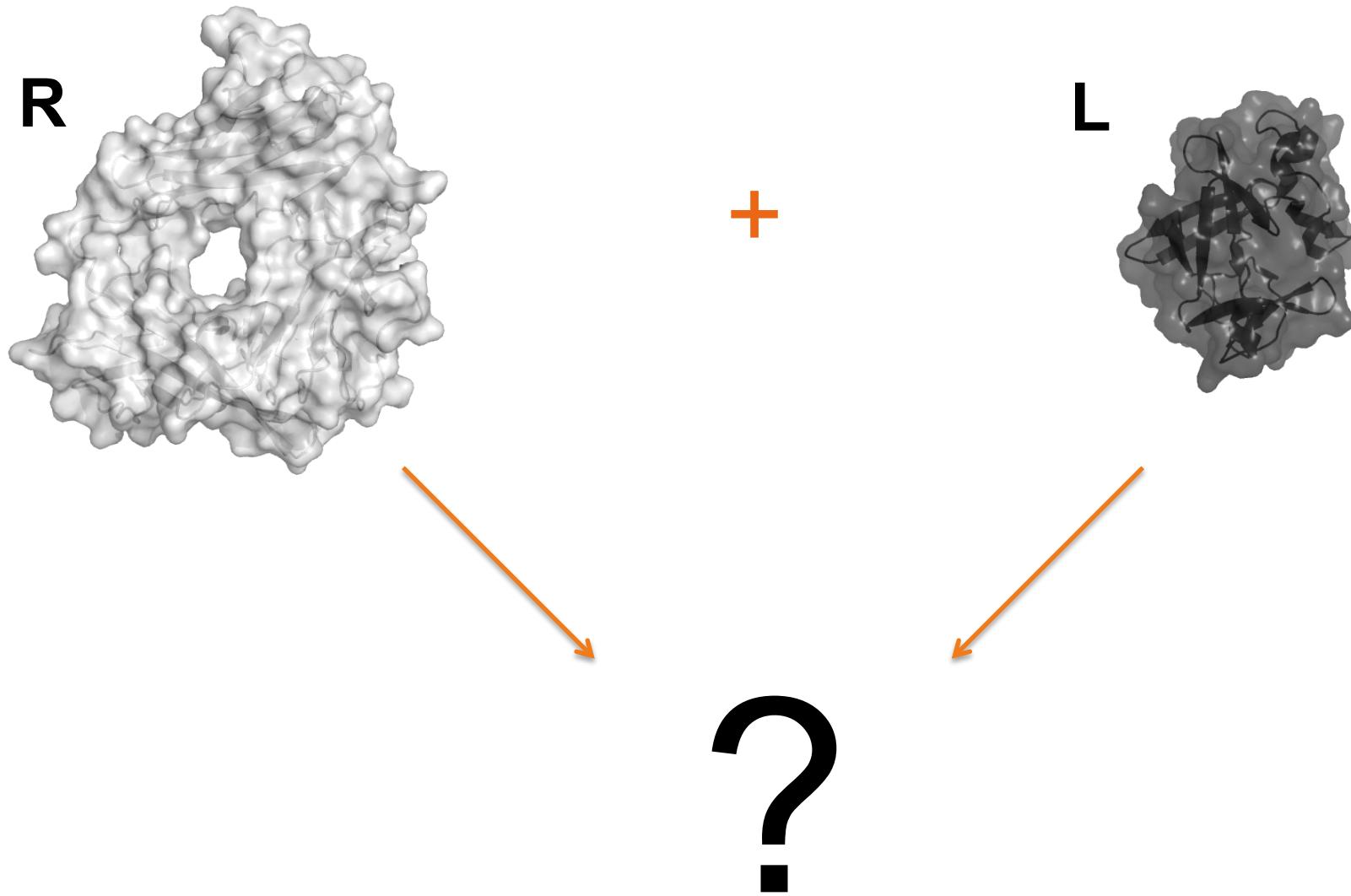


● pseudo -  
● pseudo +  
● pseudo hydrophobe  
● pseudo polaire

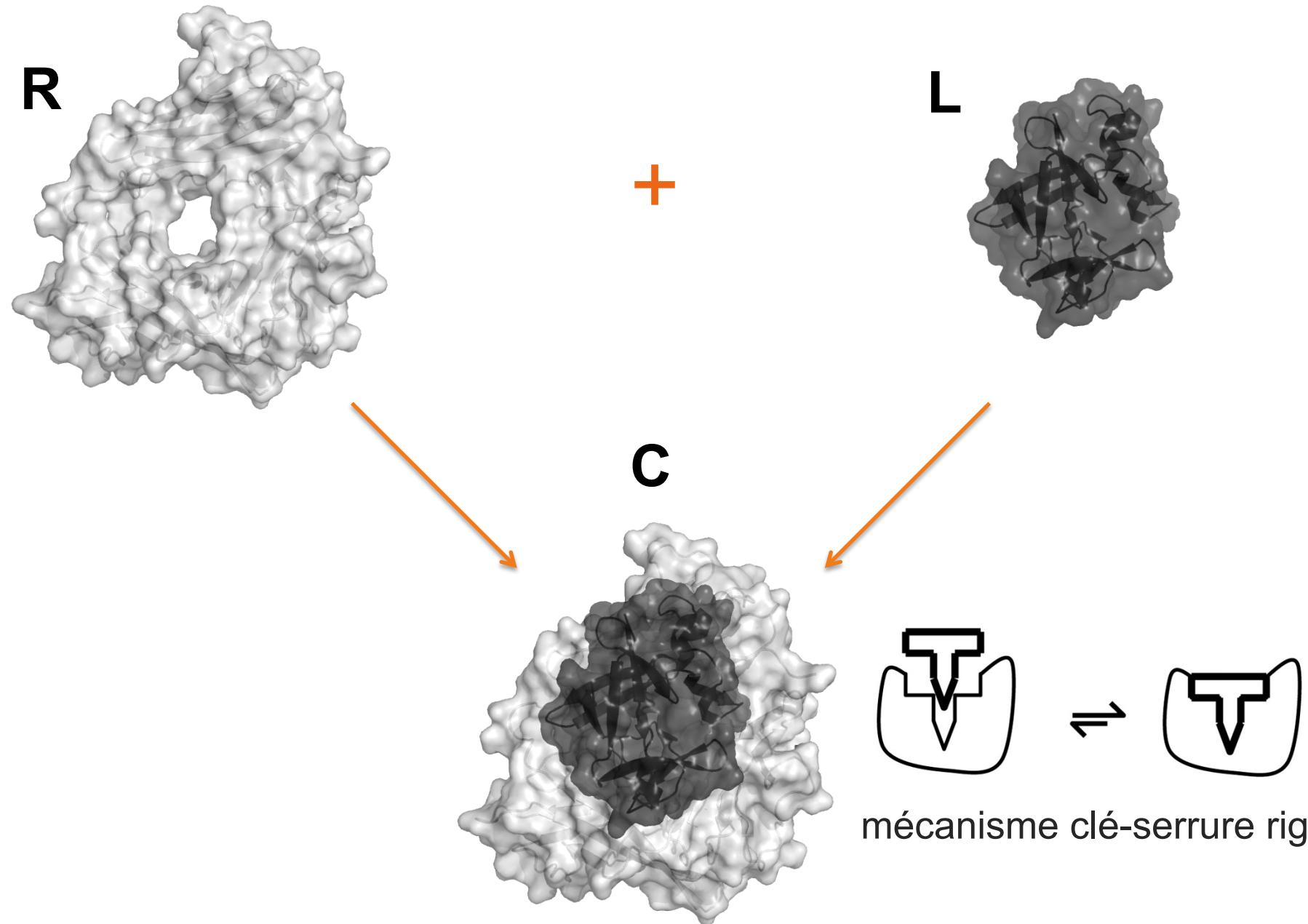
Harmoniques  
sphériques



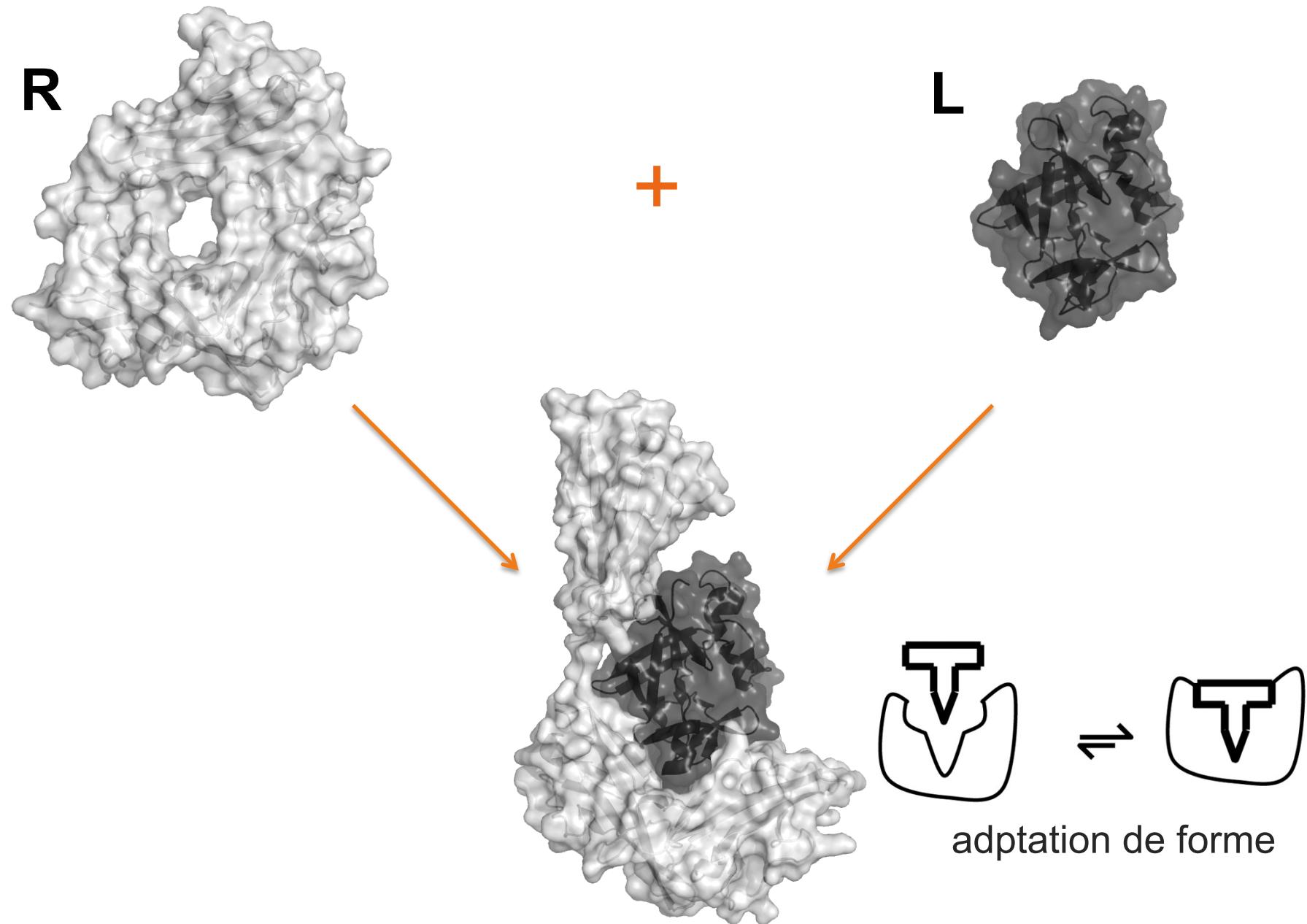
# Les paradigmes du docking



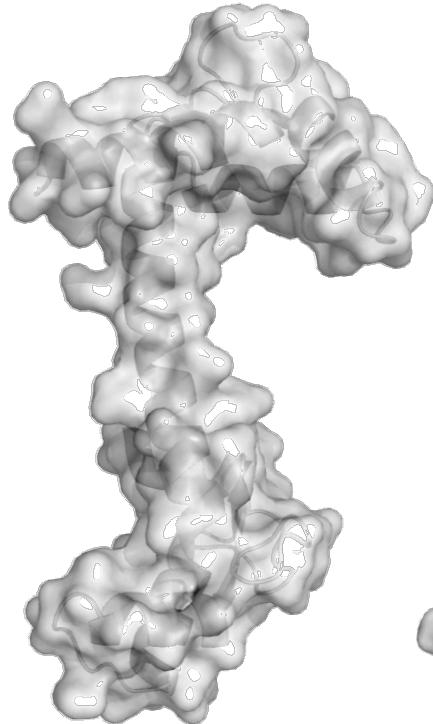
# Les paradigmes du docking



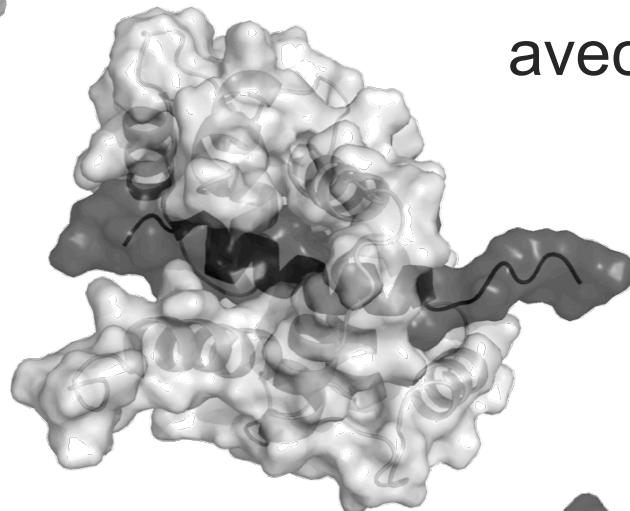
# Les paradigmes du docking



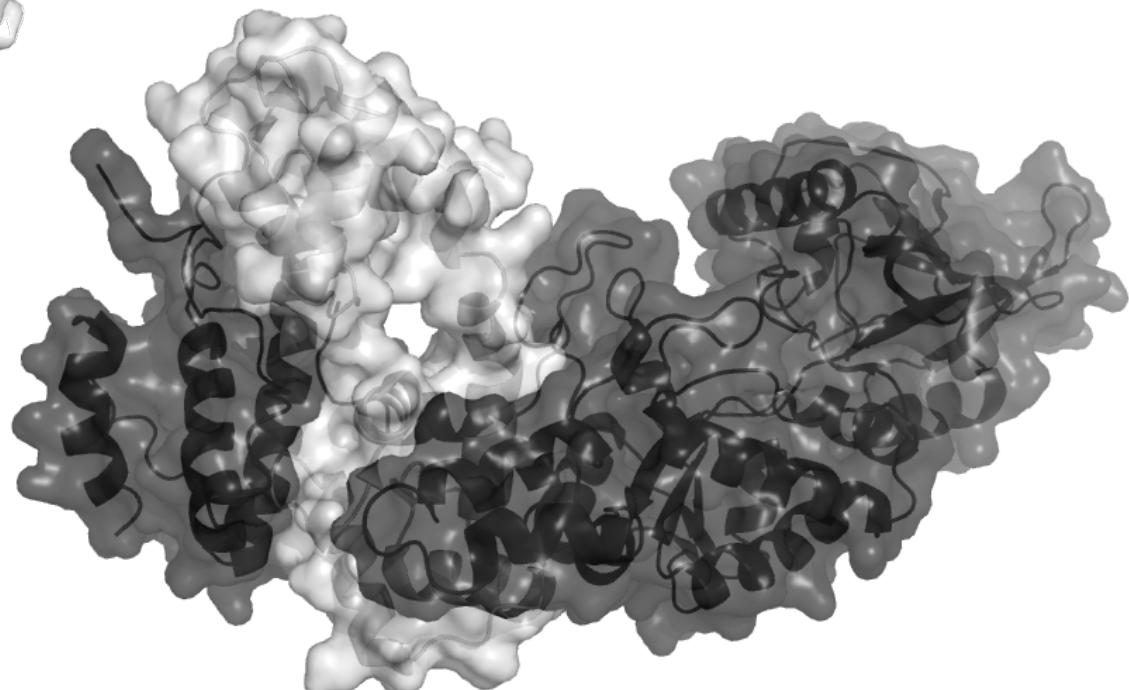
# Changements de forme



La calmoduline seule,



avec un peptide cible,



séquestrée par une toxine.

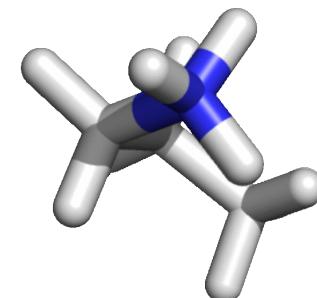
# Recherche de l'espace de docking

➤ Considérer les protéines comme des **corps rigides**

**ou**

➤ Introduire de la **flexibilité** au niveau :

(1) des chaînes latérales



# Recherche de l'espace de docking

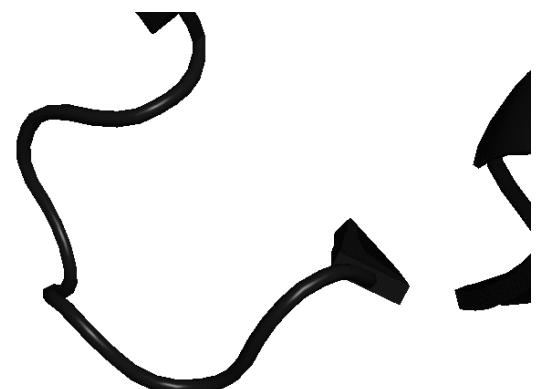
- Considérer les protéines comme des **corps rigides**

**ou**

- Introduire de la **flexibilité** au niveau :

(1) des chaînes latérales

(2) des boucles du squelette



# Recherche de l'espace de docking

- Considérer les protéines comme des **corps rigides**

**ou**

- Introduire de la **flexibilité** au niveau :

- (1) des chaînes latérales
- (2) des boucles du squelette
- (3) des mouvements de domaines



# Etapes du docking

## 1) Sampling : échantillonage des conformations candidates

- générer un ensemble d'orientations/positions relatives du ligand par rapport au récepteur

Cycles d'affinement progressif

## 2) Scoring : évaluation des conformations candidates

- ranger les conformations pour identifier la ou les plus stable(s)/probable(s)

# Etapes du docking

## 1) Sampling : échantillonage des conformations candidates

- générer un ensemble d'orientations/positions relatives du ligand par rapport au récepteur

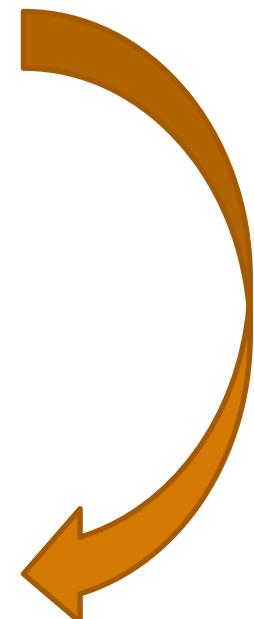


## Optimisation des conformations (minimisation)



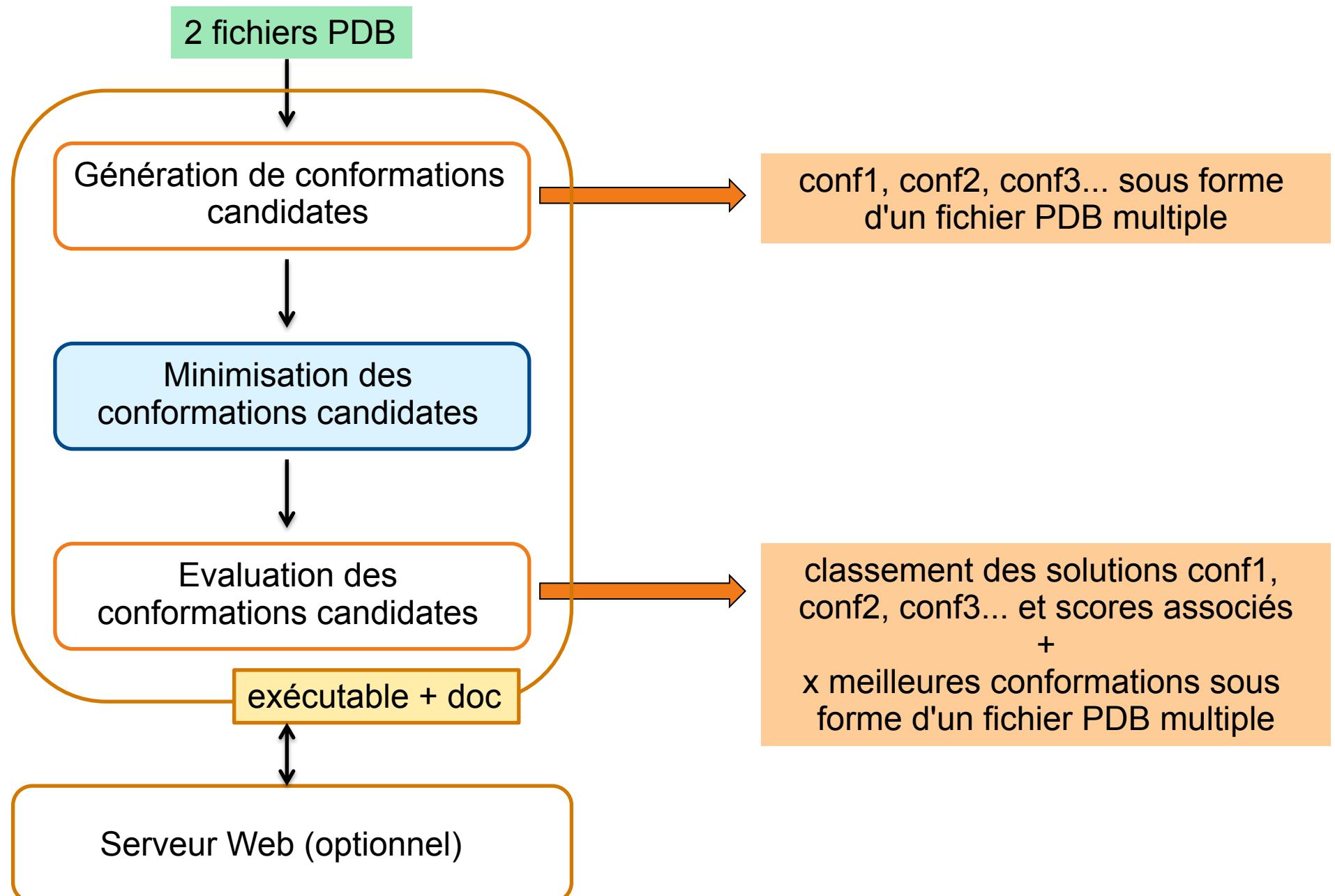
## 2) Scoring : évaluation des conformations candidates

- ranger les conformations pour identifier la ou les plus stable(s)/probable(s)



Cycles d'affinement progressif

# Worflow



# Déroulé du projet

- 1) Formation des groupes (4, 5 max) en fonction des compétences de chacun**
  - qui fait quoi ? définition des rôles
- 2) Recherche bibliographique et appropriation des concepts**
  - rapport synthétique, présentation à l'équipe
- 3) Définition de la stratégie et des choix méthodologiques**
  - rapport détaillé à rendre, envisager les risques
- 4) Implémentation de l'outil**
  - code à rendre, fournir une documentation (user manual + commentaires)
- 5) Validation de l'outil**
  - applications à des cas tests, justification des résultats
- 6) Présentation de l'outil et des résultats, dissémination**
  - présentation orale devant le jury

**Attention ! La plupart des tâches peuvent se dérouler en parallèle, avec des back&forth ! Soyez flexibles !**

# Rôles dans le projet

- ✓ **Manager** : gestion des ressources et du temps, animation meetings
- ✓ **Expert(s) technique(s)** : programmation (implémentation et validation)
- ✓ **Expert(s) veille scientifique** : recherche bibliographique & propositions
- ✓ **Expert(s) délivrables** : rédaction des rapports, présentation

**Tous ces rôles s'exerceront tout au long du projet.  
Les experts doivent échanger !**

**Chacun peut jouer plusieurs rôles, mais il est important  
de bien définir les responsabilités associées.**

# Outils de travail collaboratif

**GITHUB**

# Cloud & VM

## Accès aux machines virtuelles et cloud de l'IFB

- se créer un compte en indiquant « master Meet-U » en affiliation  
<https://cloud.france-bioinformatique.fr/accounts/register>
- Instancier la VM « Cours Meet-U IDock 2016 »

# Bibliographie

## Programmes de docking :

HEX: <http://hex.loria.fr/>

ZDOCK: <http://zdock.umassmed.edu/>

ATTRACT: <http://www.attract.ph.tum.de/>

HADDOCK: <http://milou.science.uu.nl/services/HADDOCK2.2/>

DOCK: <http://dock.compbio.ucsf.edu/>

UDOCK: <http://udock.fr/>

## Détection de coévolution :

MISTIC: <http://mistic.leloir.org.ar/index.php>

DCA: <http://dca.rice.edu/portal/dca/>

GREMLIN: <http://gremlin.bakerlab.org/>

## Analyse de surfaces :

NACCESS: <http://www.bioinf.manchester.ac.uk/naccess/>

# Bibliographie

Revue Docking: Huang 2014 Drug Discov. Today

Revue Scoring: Fernandez-Recio *et al.* 2013 BMC Bioinformatics

Potentiel physique:

Cornell *et al.* 1995 J. Am. Chem. Soc.

Zacharias 2003 Protein Sci.

Potentiel statistique: Weng *et al.* 2007 Proteins

Conservation/Coévolution:

Weigt *et al.* 2009

Sikosek *et al.* 2014 J. R. Soc. Interface

Marks *et al.* 2014 eLife

Revue Prédiction de sites de liaison:

Fernandez-Recio 2011 Comput Chem Mol Mod

# Règles du jeu

360° de liberté

360° de liberté

---

ou presque !

# 360° de liberté

Langage :

# 360° de liberté

Langage :

le meilleur langage, c'est le vôtre !

# 357° de liberté

3 contraintes

**input**



structures 3D monomériques

**NOUS**

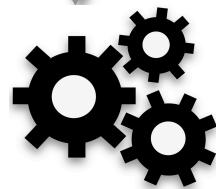
input



structures 3D monomériques

NOUS

sampling



VOUS  
*amont*

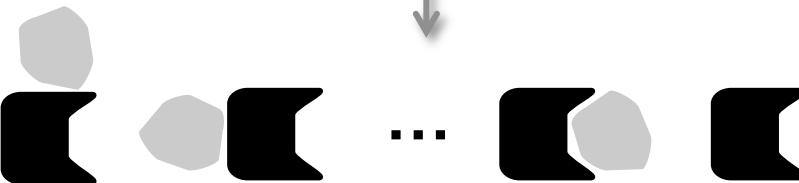
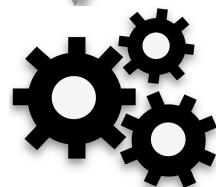
input



structures 3D monomériques

NOUS

sampling



VOUS  
*amont*

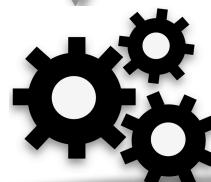
input



structures 3D monomériques

NOUS

sampling



VOUS  
*amont*

contrainte #1  
*amont*

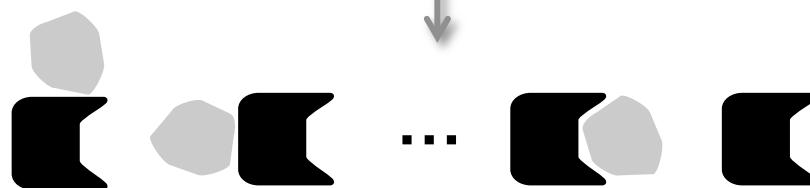
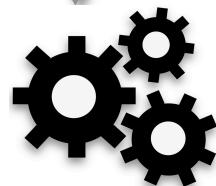
input



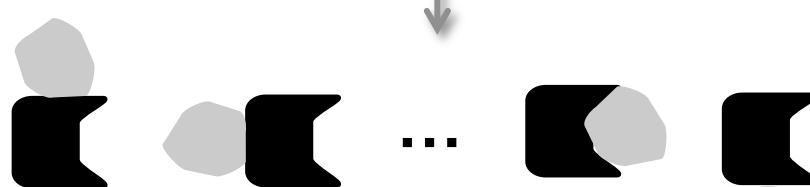
structures 3D monomériques

NOUS

sampling



VOUS  
*amont*



minimization

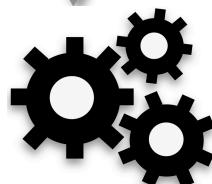
NOUS

input



NOUS

structures 3D monomériques



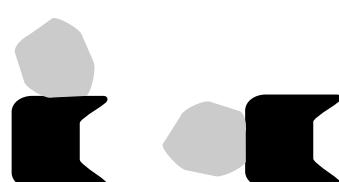
sampling



...



VOUS  
amont

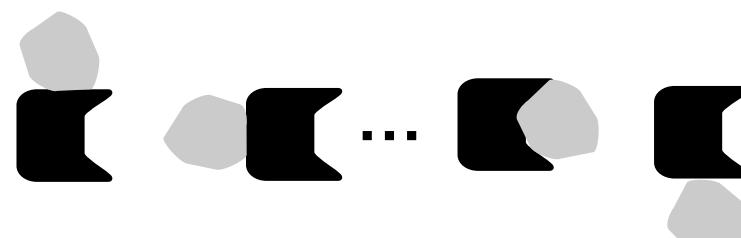


...



minimization

NOUS



scoring



VOUS  
aval

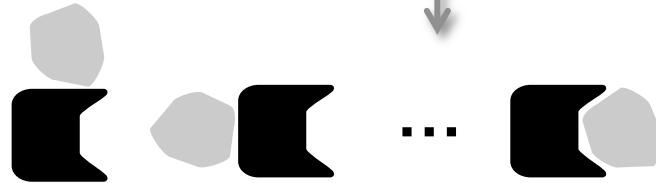
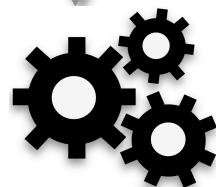
input



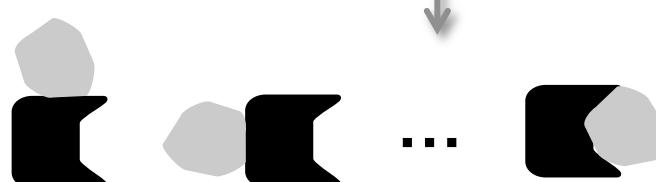
structures 3D monomériques

NOUS

sampling

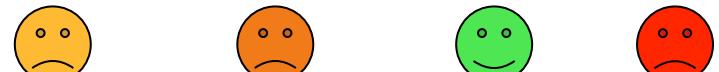
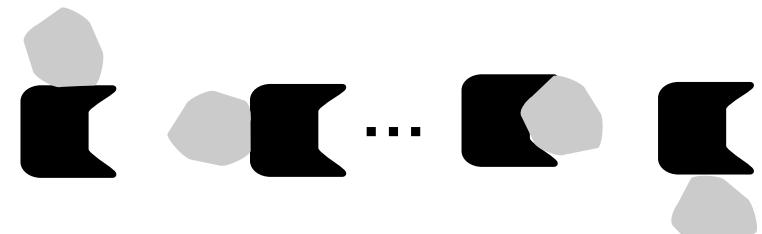


VOUS  
amont



minimization

NOUS



scoring



VOUS  
aval

input



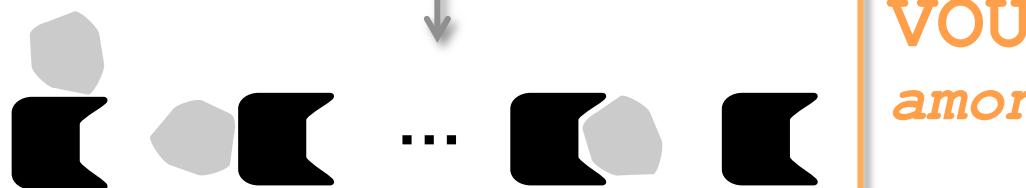
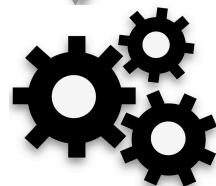
structures 3D monomériques

NOUS

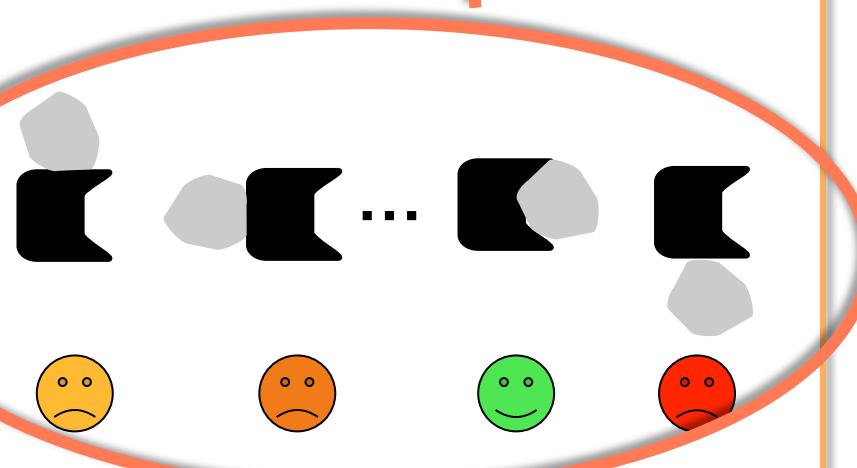
contrainte #1  
*aval*

VOUS  
*aval*

sampling



VOUS  
*amont*



scoring



minimization

NOUS

input



structures 3D monomériques

NOUS

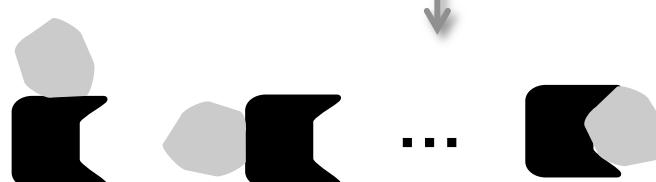
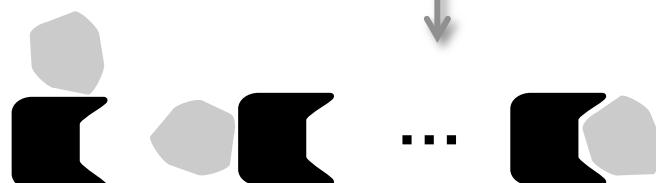
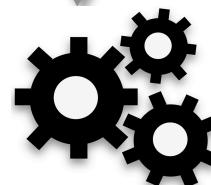


pipeline

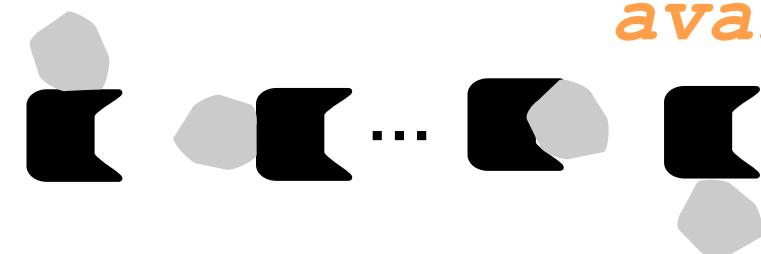
VOUS : *amont & aval*

VOUS  
aval

sampling



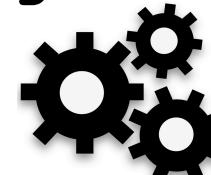
VOUS  
*amont*



minimization

NOUS

scoring



input



structures 3D monomériques

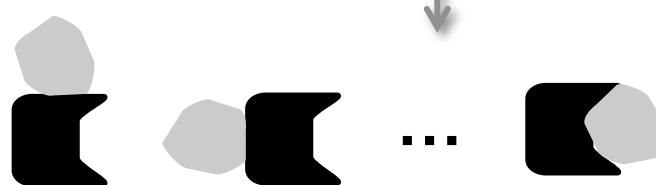
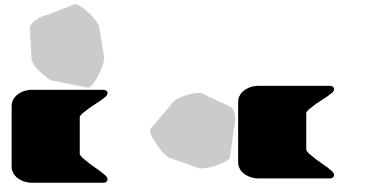
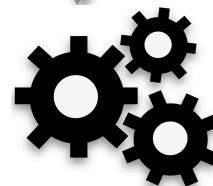


NOUS



pipeline

sampling

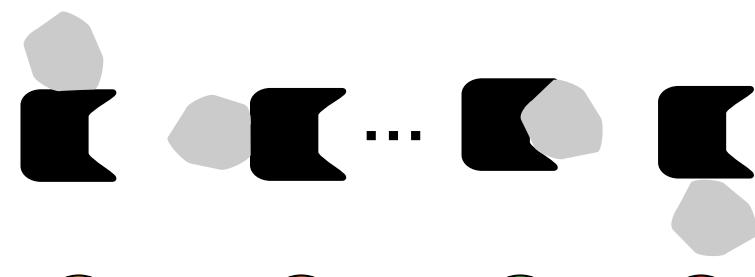


minimization

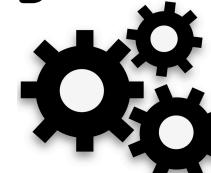
VOUS  
*amont*

NOUS

contrainte #2  
*amont & aval*



scoring



# 357° de liberté

---

Contrainte #3 ?

# 357° de liberté

---

Contrainte #3 ?

**DEADLINE !**

# 357° de liberté

Contrainte #3 ?

DEADLINE !

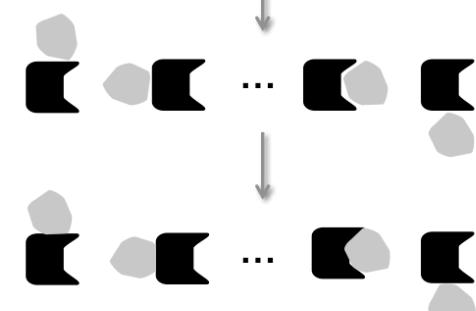
29 décembre 2017

# 357° de liberté

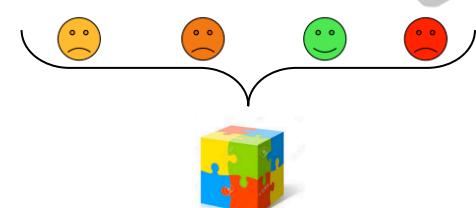
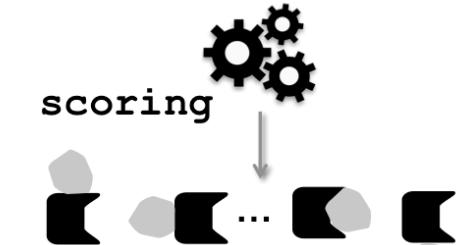
input



structures 3D monomériques



minimization



# 357° de liberté

input

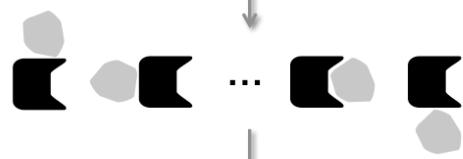


structures 3D monomériques



ce que nous allons vous donner  
(jeu de structures 3D)

sampling



minimization



scoring



# 357° de liberté

input

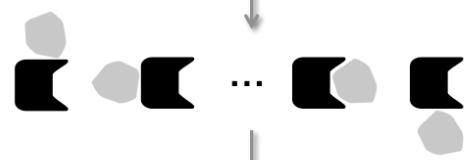


structures 3D monomériques



ce que nous allons vous donner  
(jeu de structures 3D)

sampling

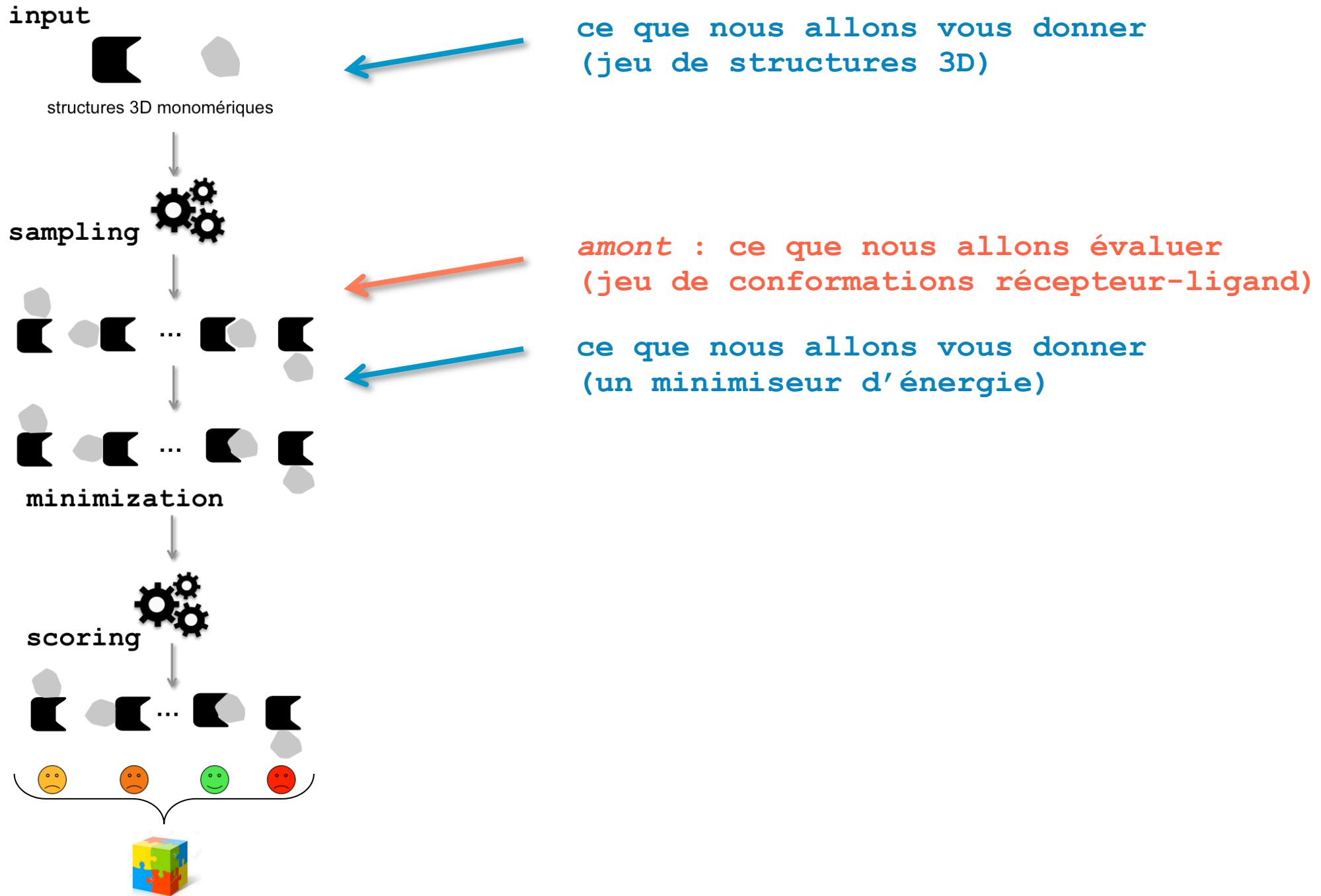


ce que nous allons vous donner  
(un minimiseur d'énergie)

minimization



# 357° de liberté



# 357° de liberté

input

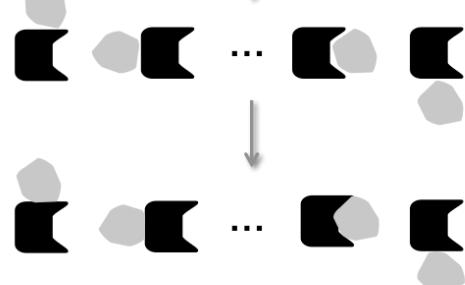


structures 3D monomériques



ce que nous allons vous donner  
(jeu de structures 3D)

sampling



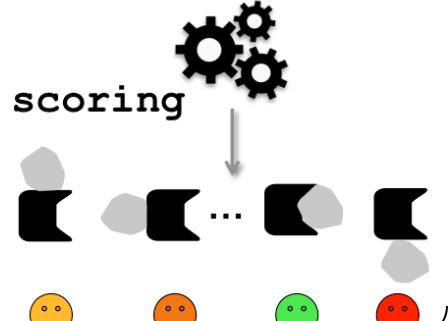
amont : ce que nous allons évaluer  
(jeu de conformations récepteur-ligand)

ce que nous allons vous donner  
(un minimiseur d'énergie)

minimization



aval : ce que nous allons évaluer  
(un score associé à chaque conformation)



# 357° de liberté

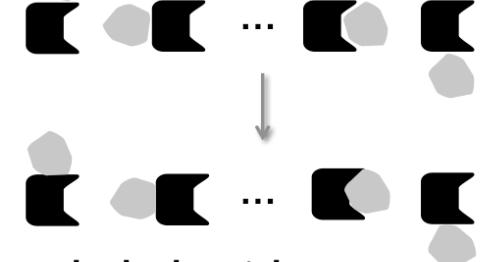
input



structures 3D monomériques



sampling



minimization



scoring



ce que nous allons vous donner  
(jeu de structures 3D)

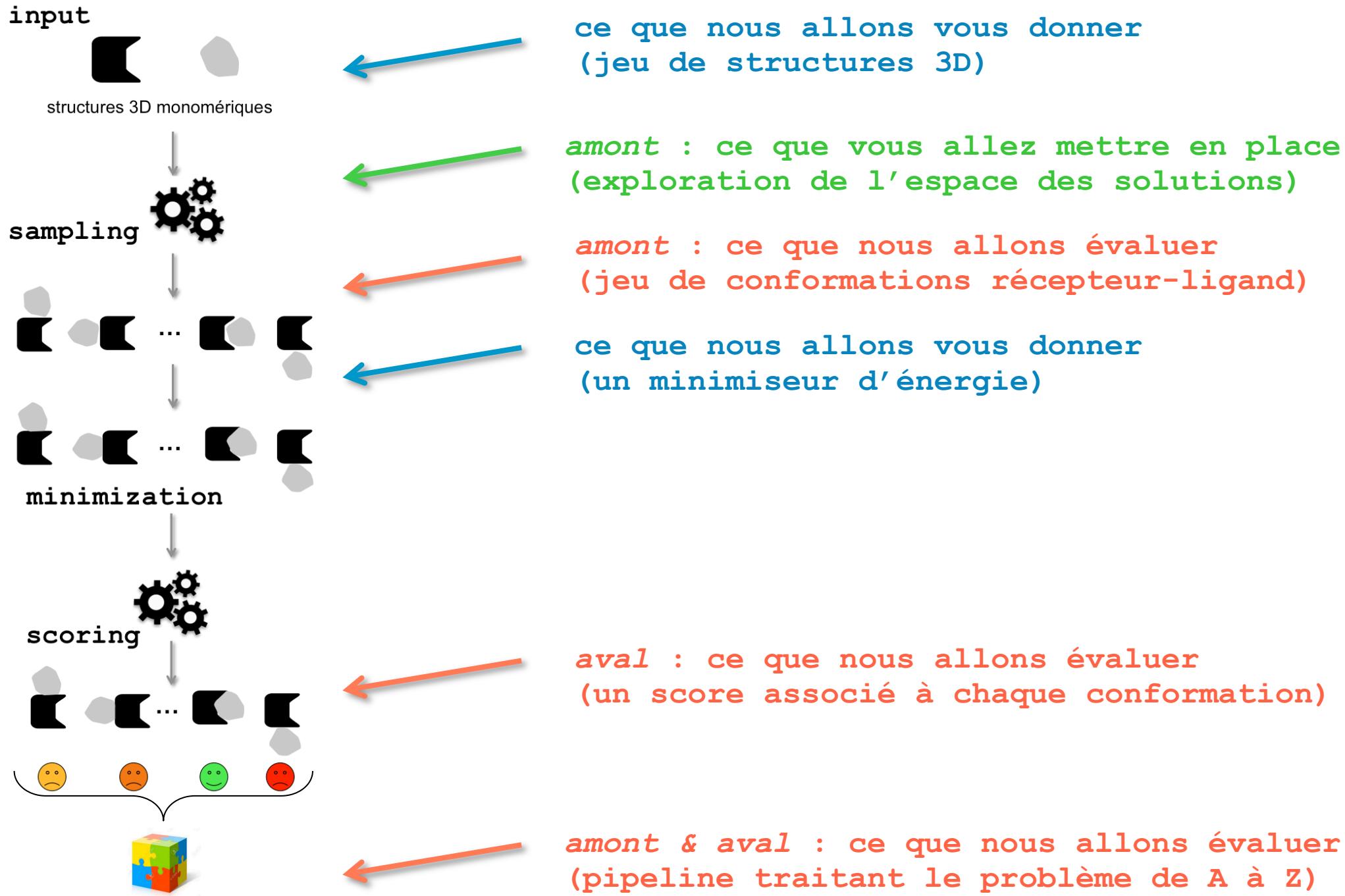
amont : ce que nous allons évaluer  
(jeu de conformations récepteur-ligand)

ce que nous allons vous donner  
(un minimiseur d'énergie)

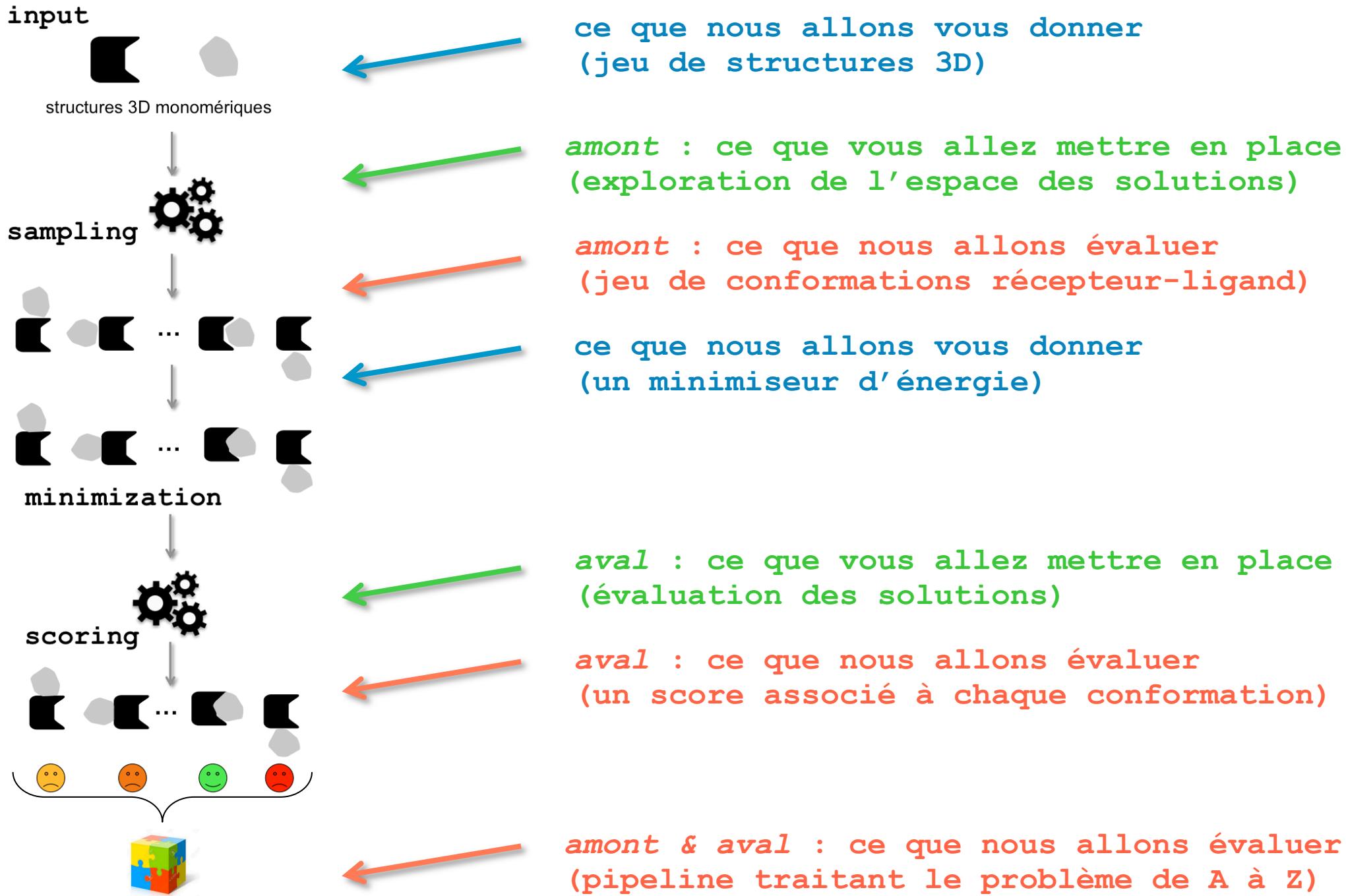
aval : ce que nous allons évaluer  
(un score associé à chaque conformation)

amont & aval : ce que nous allons évaluer  
(pipeline traitant le problème de A à Z)

# 357° de liberté



# 357° de liberté



# 357° de liberté

input



structures 3D monomériques



ce que nous allons vous donner  
(jeu de structures 3D)

sampling



amont : ce que vous allez mettre en place  
(exploration de l'espace des solutions)

minimization

amont : ce que nous allons évaluer  
(jeu de conformations récepteur-ligand)

ce que nous allons vous donner  
(un minimiseur d'énergie)

aval : ce que vous allez mettre en place  
(évaluation des solutions)

aval : ce que nous allons évaluer  
(un score associé à chaque conformation)

amont & aval : ce que vous allez mettre  
en place (pipeline)

amont & aval : ce que nous allons évaluer  
(pipeline traitant le problème de A à Z)



# 357° de liberté

input



structures 3D monomériques

sampling



minimization

scoring



aval



ce que nous allons vous donner  
(jeu de structures 3D)

amont : ce que vous allez mettre en place  
(exploration de l'espace des solutions)

amont : ce que nous allons évaluer  
(jeu de conformations récepteur-ligand)

ce que nous allons vous donner  
(un minimiseur d'énergie)

## TOTALE LIBERTE !

aval : ce que vous allez mettre en place  
(évaluation des solutions)

aval : ce que nous allons évaluer  
(un score associé à chaque conformation)

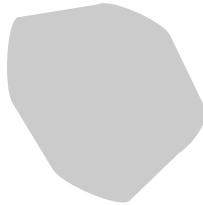
amont & aval : ce que vous allez mettre  
en place (pipeline)

amont & aval : ce que nous allons évaluer  
(pipeline traitant le problème de A à Z)

# It's time to rotate!



coordonnées  
cartésiennes



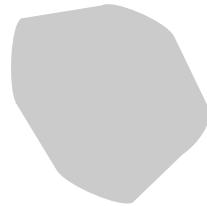
coordonnées  
cartésiennes

# It's time to rotate!

Objectif #1 : définir les POSITIONS du ligand



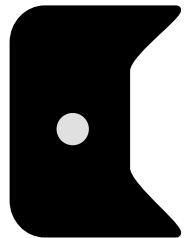
coordonnées  
cartésiennes



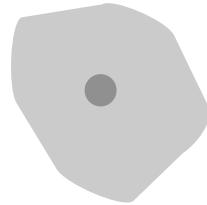
coordonnées  
cartésiennes

# It's time to rotate!

Objectif #1 : définir les **POSITIONS** du ligand



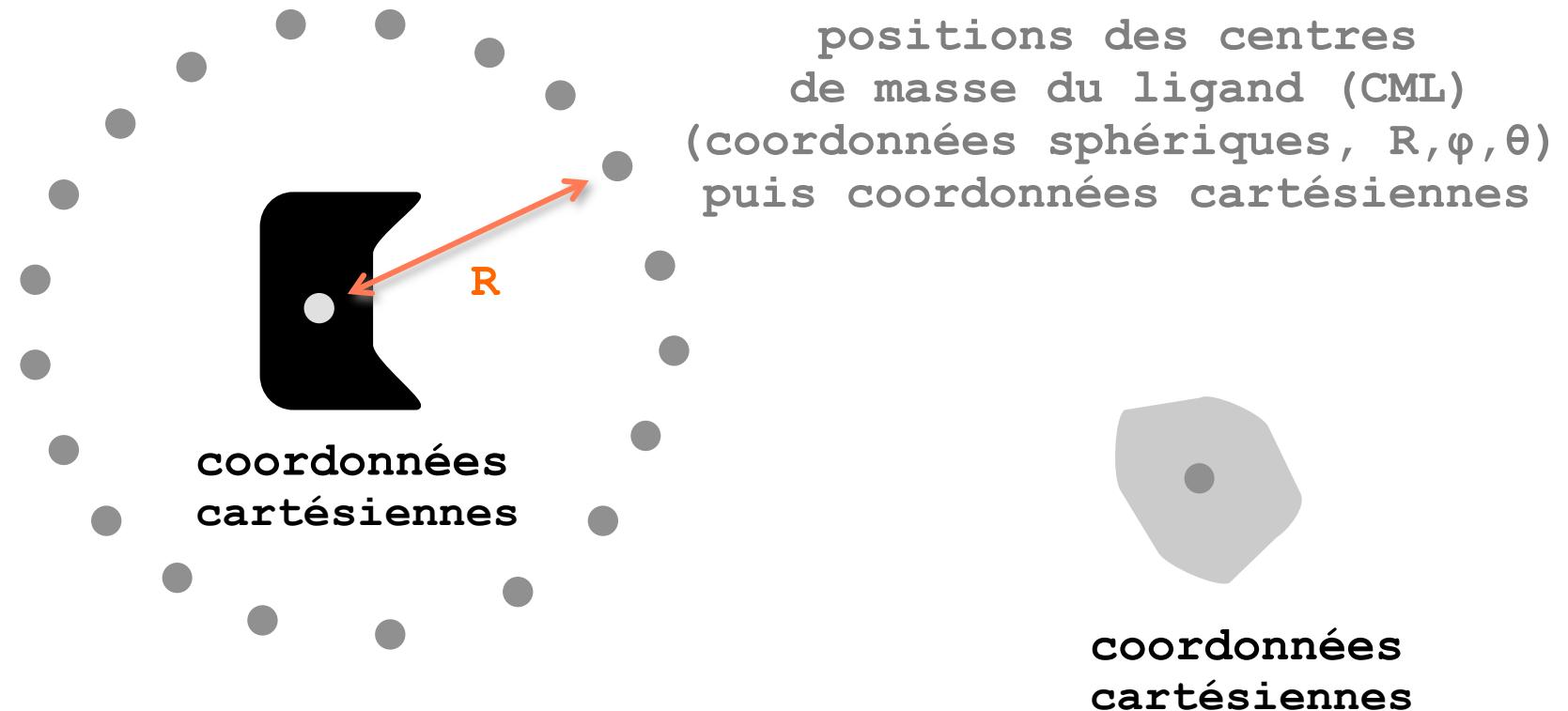
coordonnées  
cartésiennes



coordonnées  
cartésiennes

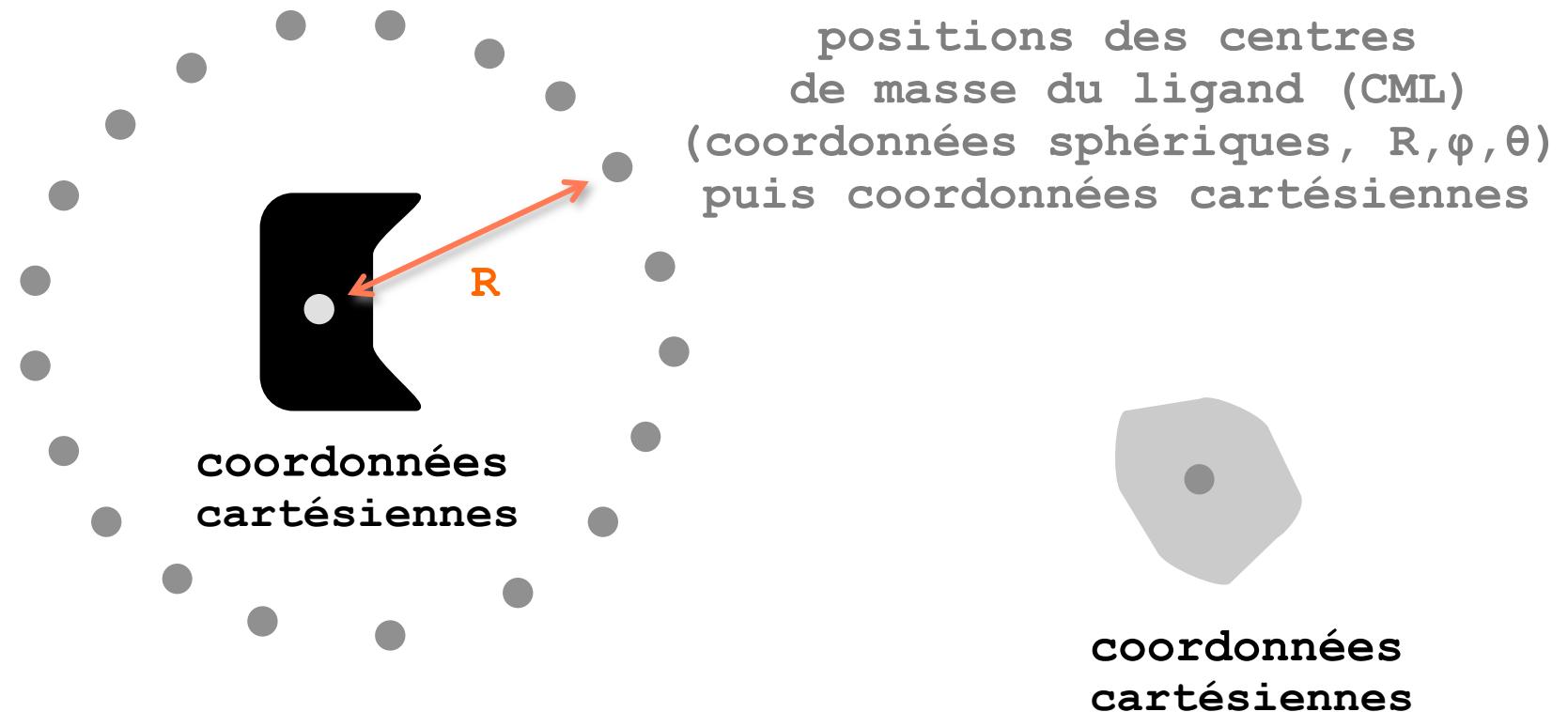
# It's time to rotate!

Objectif #1 : définir les POSITIONS du ligand



# It's time to rotate!

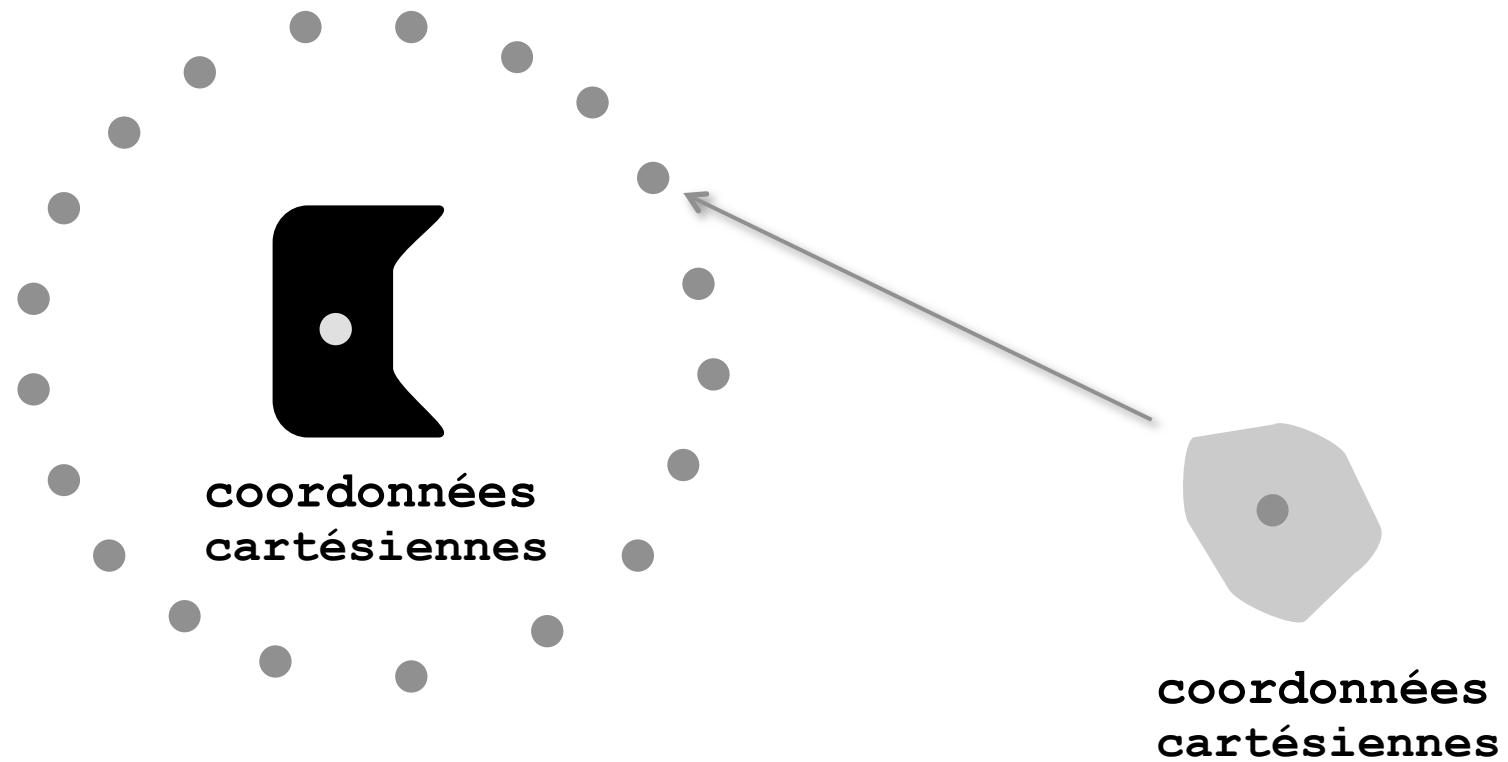
Objectif #1 : définir les POSITIONS du ligand



Produit #1 : np POSITIONS de CML

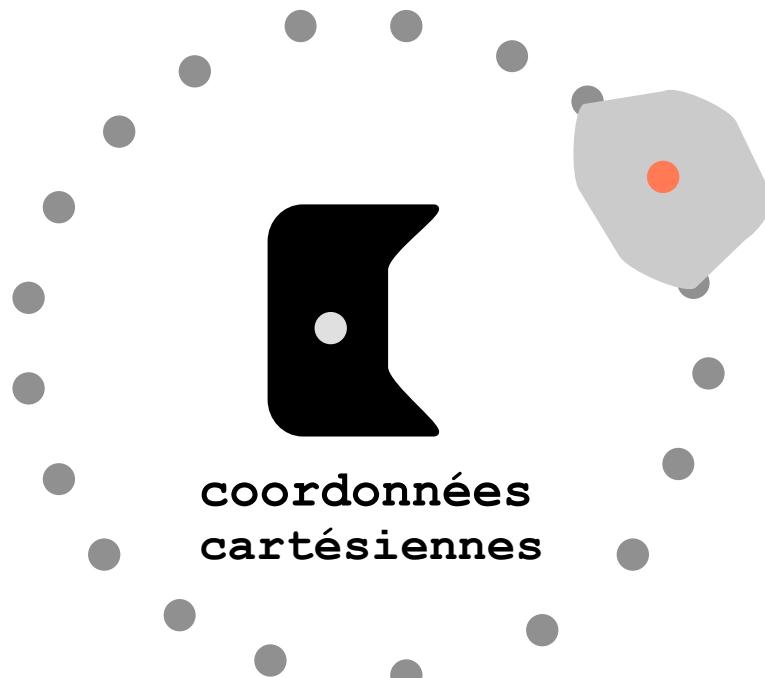
# It's time to rotate!

Objectif #2 : translation du ligand



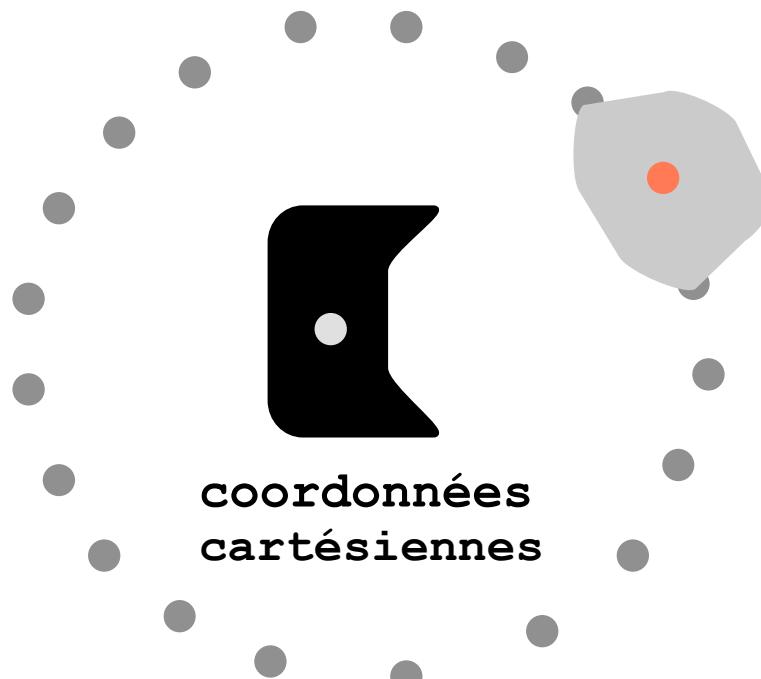
# It's time to rotate!

Objectif #2 : translation du ligand



# It's time to rotate!

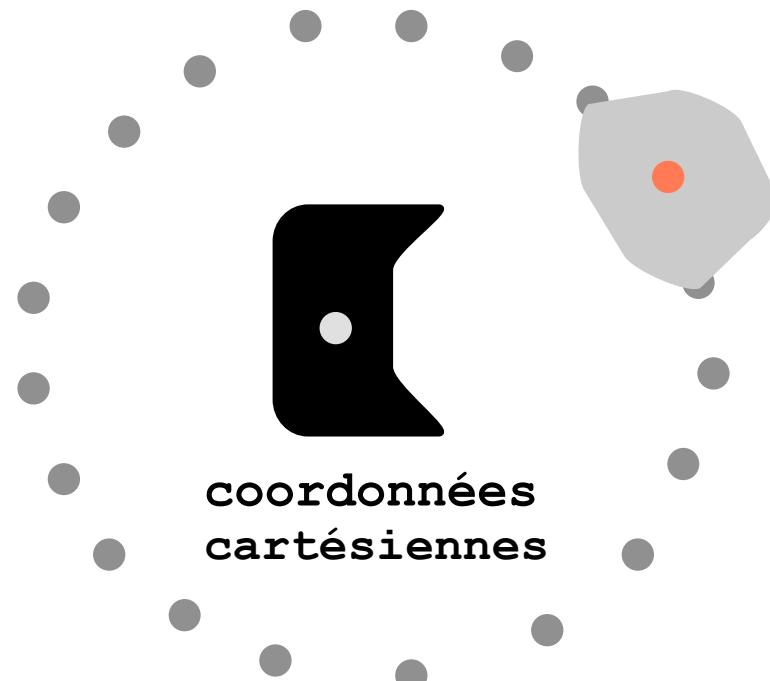
Objectif #2 : translation du ligand



Produit #2 : np ligands translatés

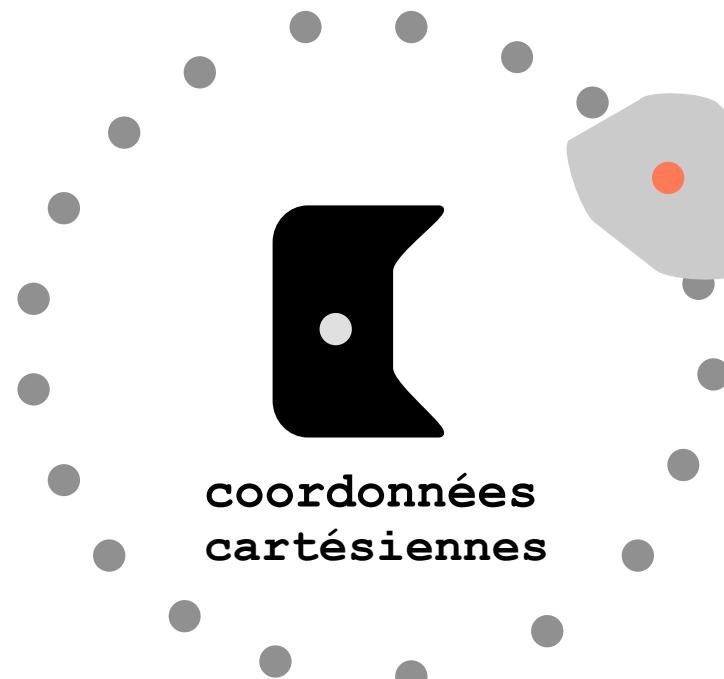
# It's time to rotate!

Objectif #3 : rotation du ligand



# It's time to rotate!

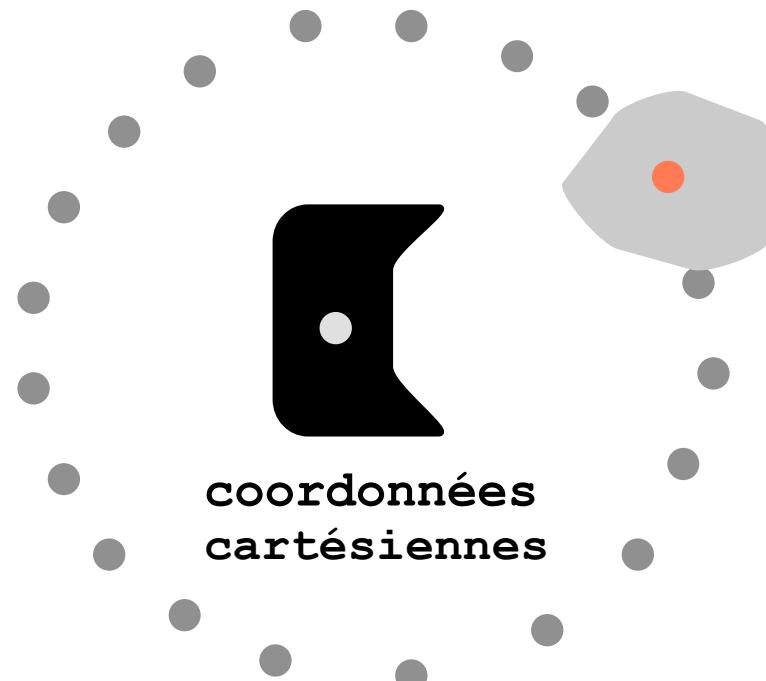
Objectif #3 : rotation du ligand



rotations selon  $\alpha, \beta, \gamma$   
coordonnées sphériques

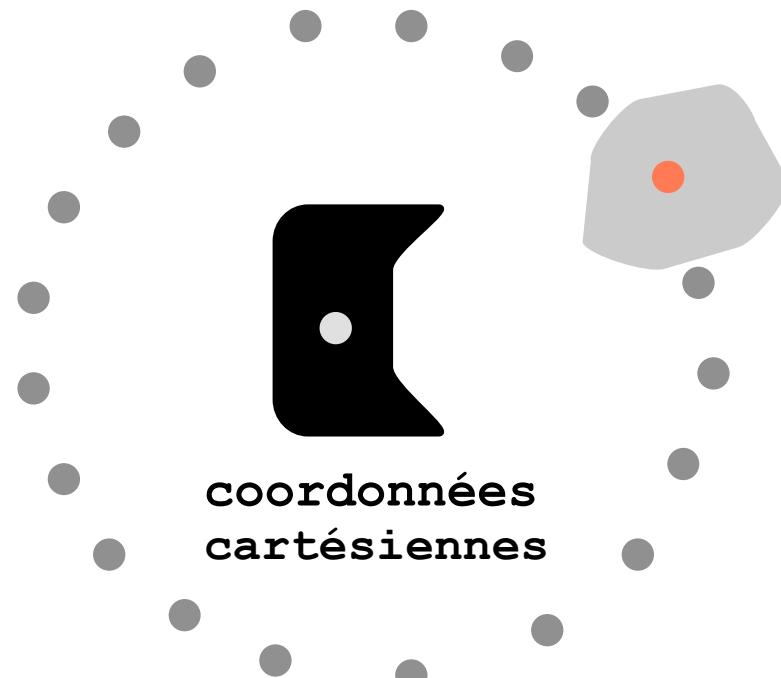
# It's time to rotate!

Objectif #3 : rotation du ligand



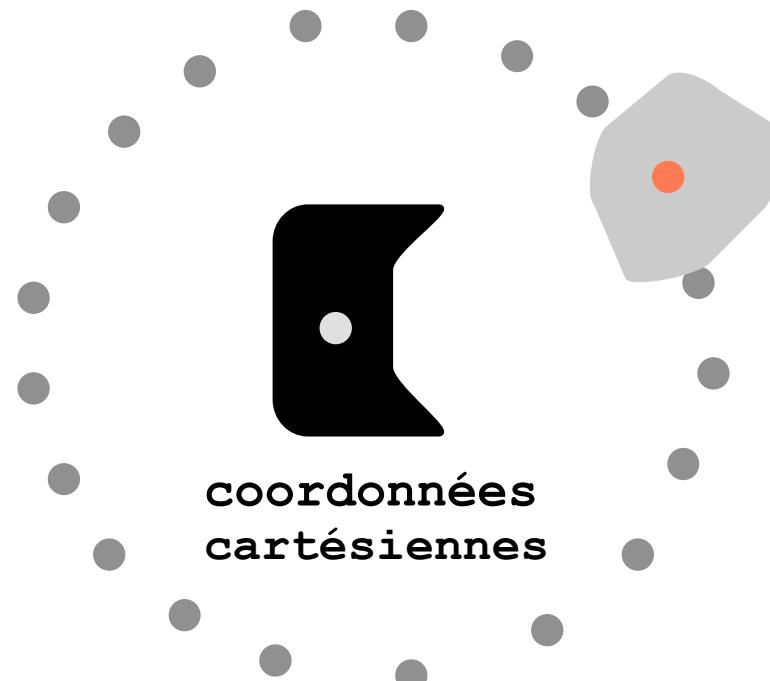
# It's time to rotate!

Objectif #3 : rotation du ligand



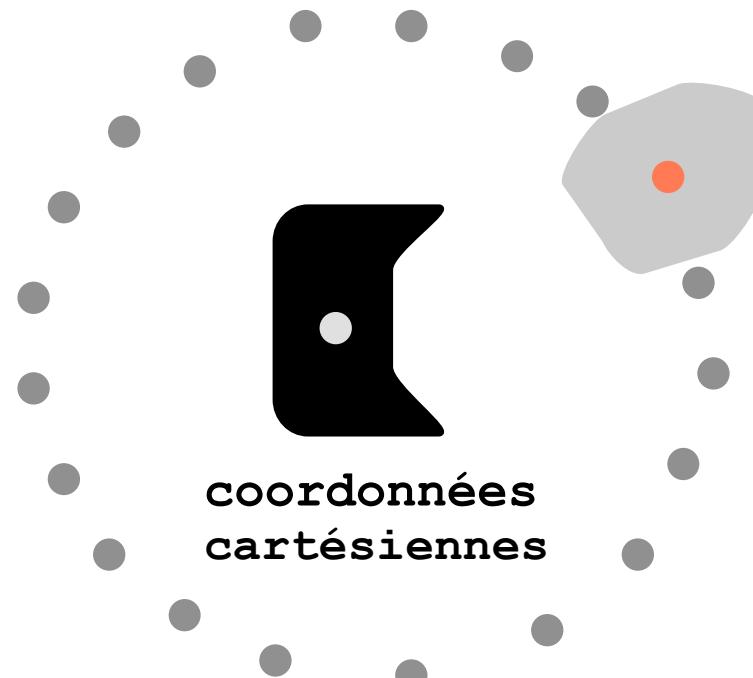
# It's time to rotate!

Objectif #3 : rotation du ligand



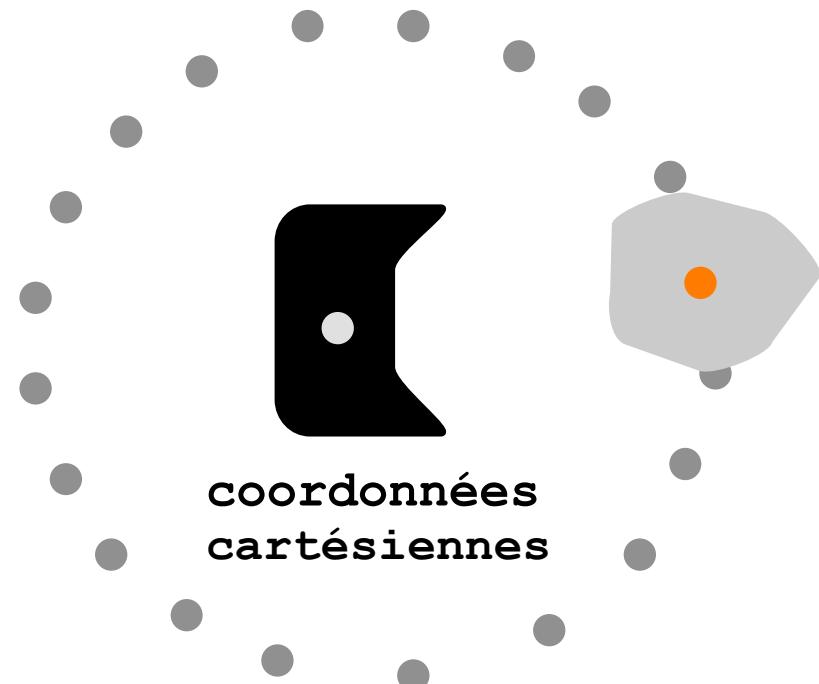
# It's time to rotate!

Objectif #3 : rotation du ligand



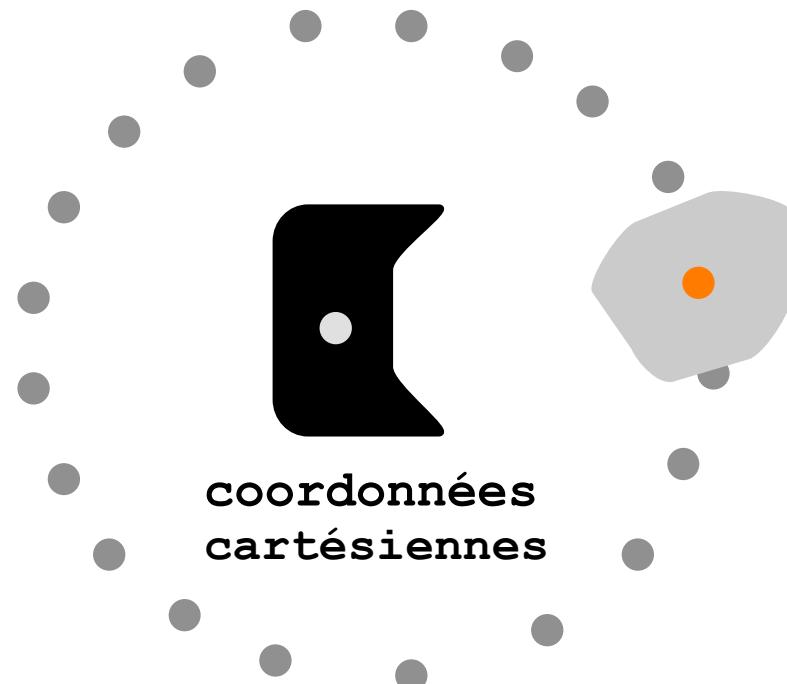
# It's time to rotate!

Objectif #3 : rotation du ligand



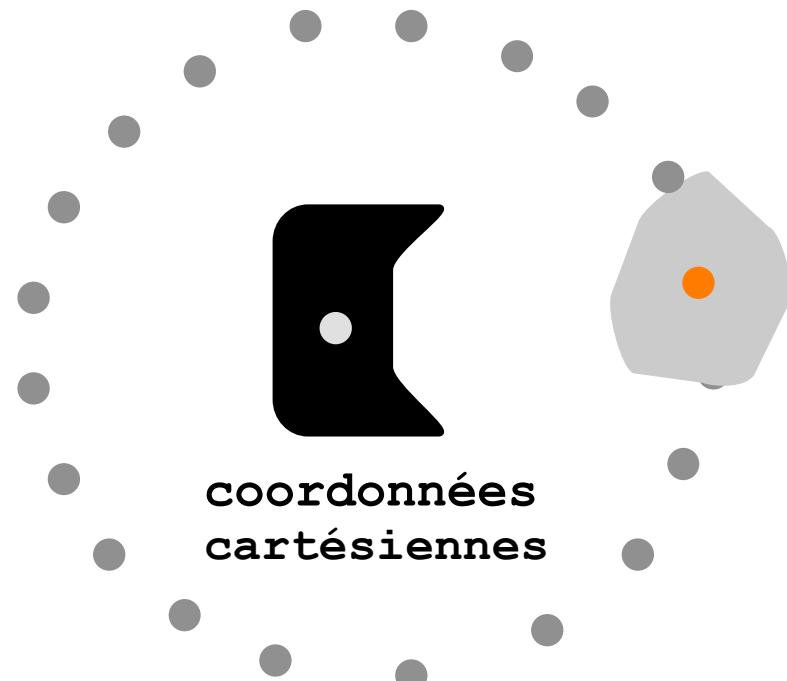
# It's time to rotate!

Objectif #3 : rotation du ligand



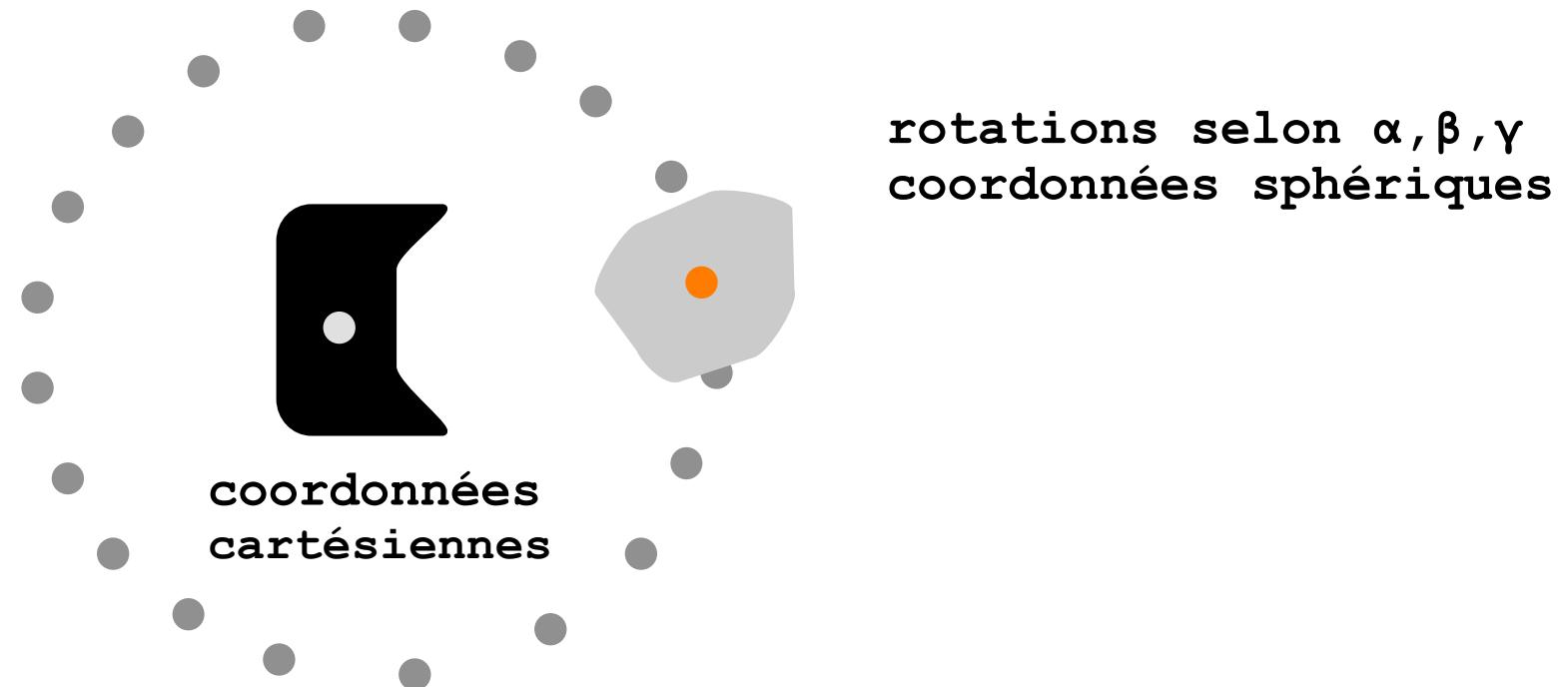
# It's time to rotate!

Objectif #3 : rotation du ligand



# It's time to rotate!

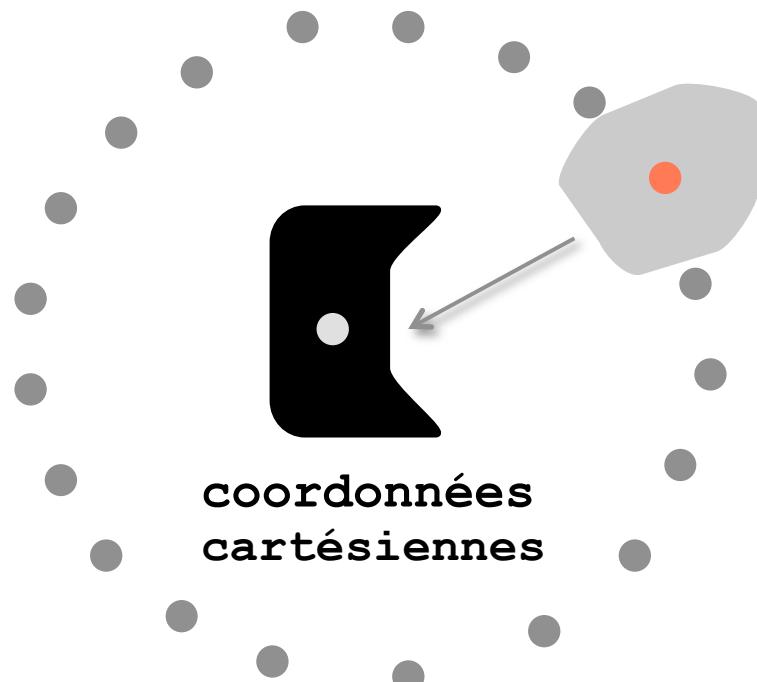
Objectif #3 : rotation du ligand



Produit #3 : nr ROTATIONS pour np POSITIONS

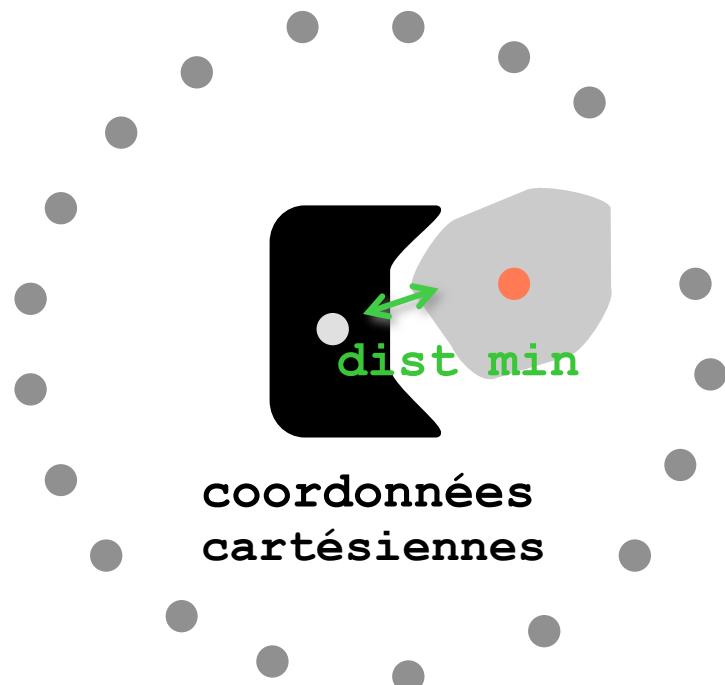
# It's time to rotate!

Objectif #4 : 2<sup>ème</sup> translation du ligand



# It's time to rotate!

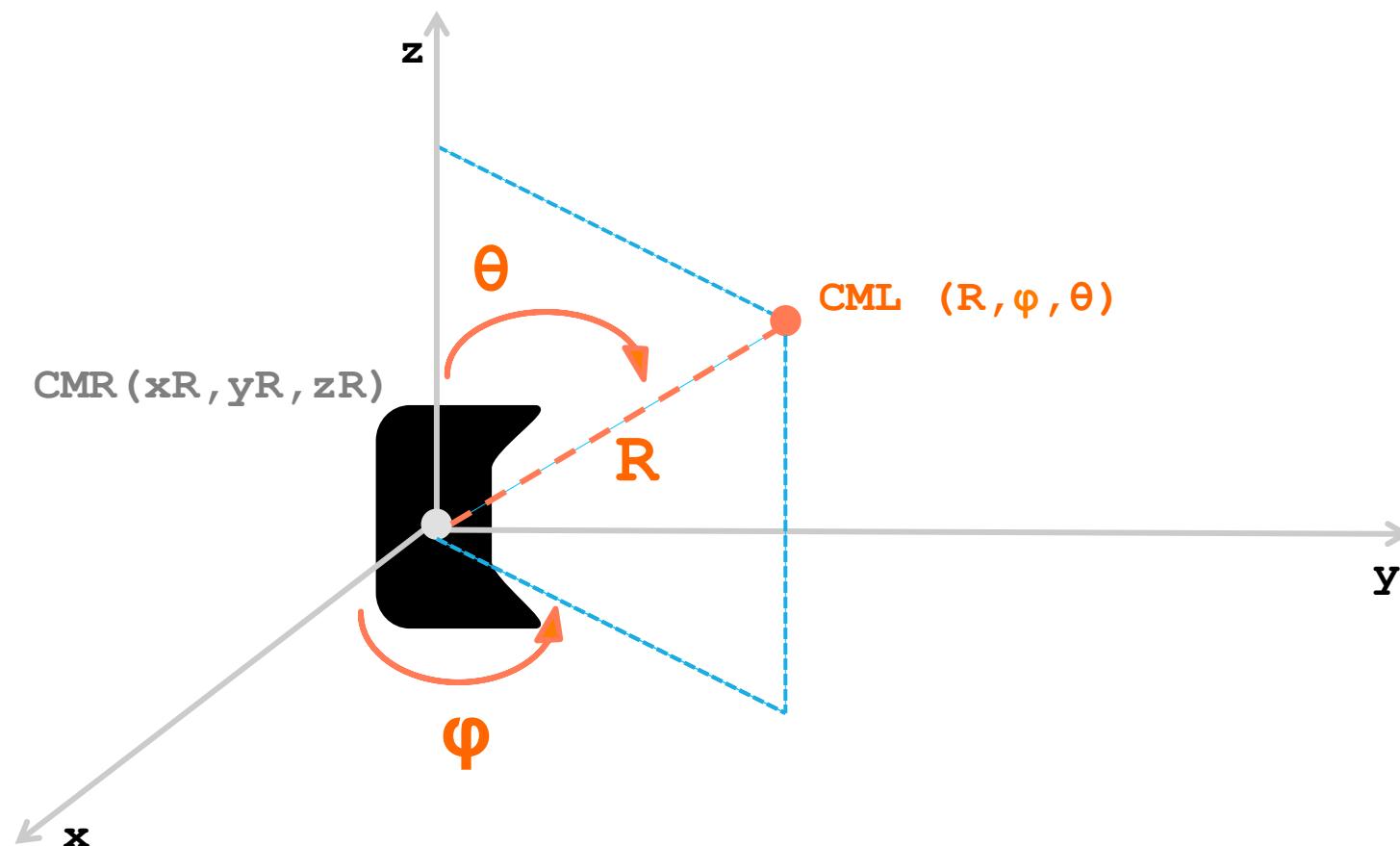
Objectif #4 : 2<sup>ème</sup> translation du ligand



Produit #4 : N (np x nr) conformations prêtes  
à être minimisées !

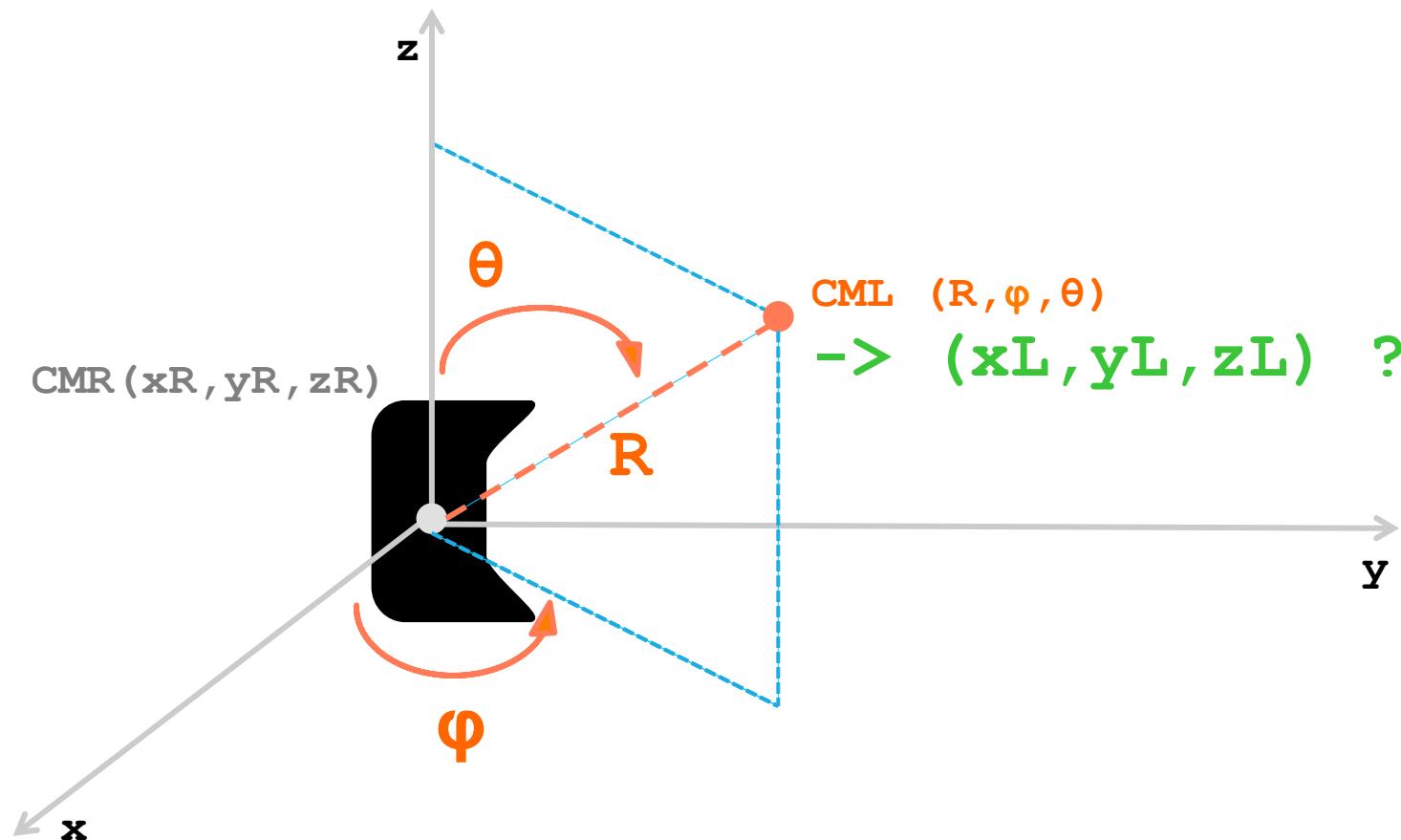
# It's time to rotate!

Objectif #1 : définir les POSITIONS du ligand



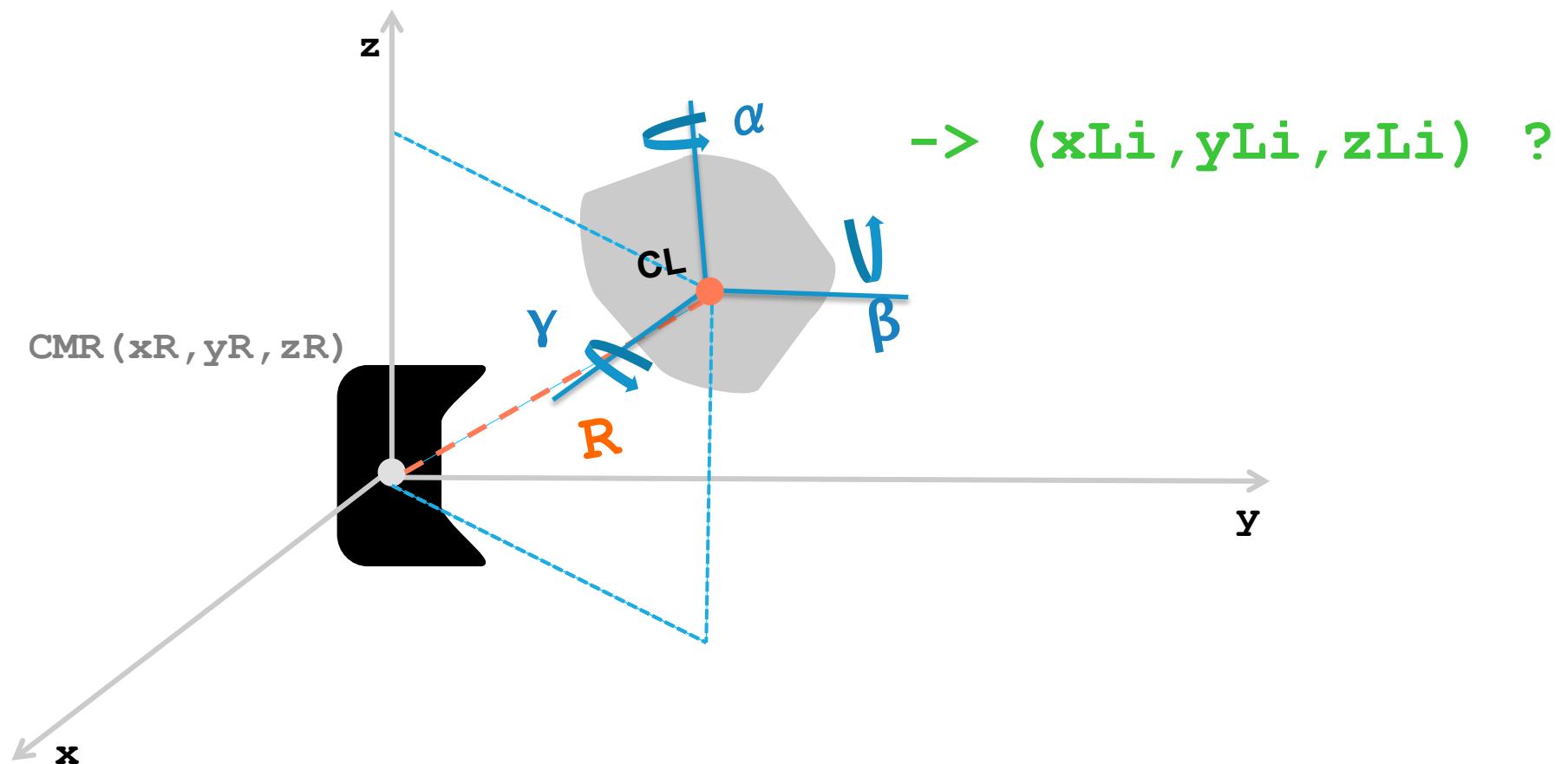
# It's time to rotate!

Objectif #1 : définir les POSITIONS du ligand



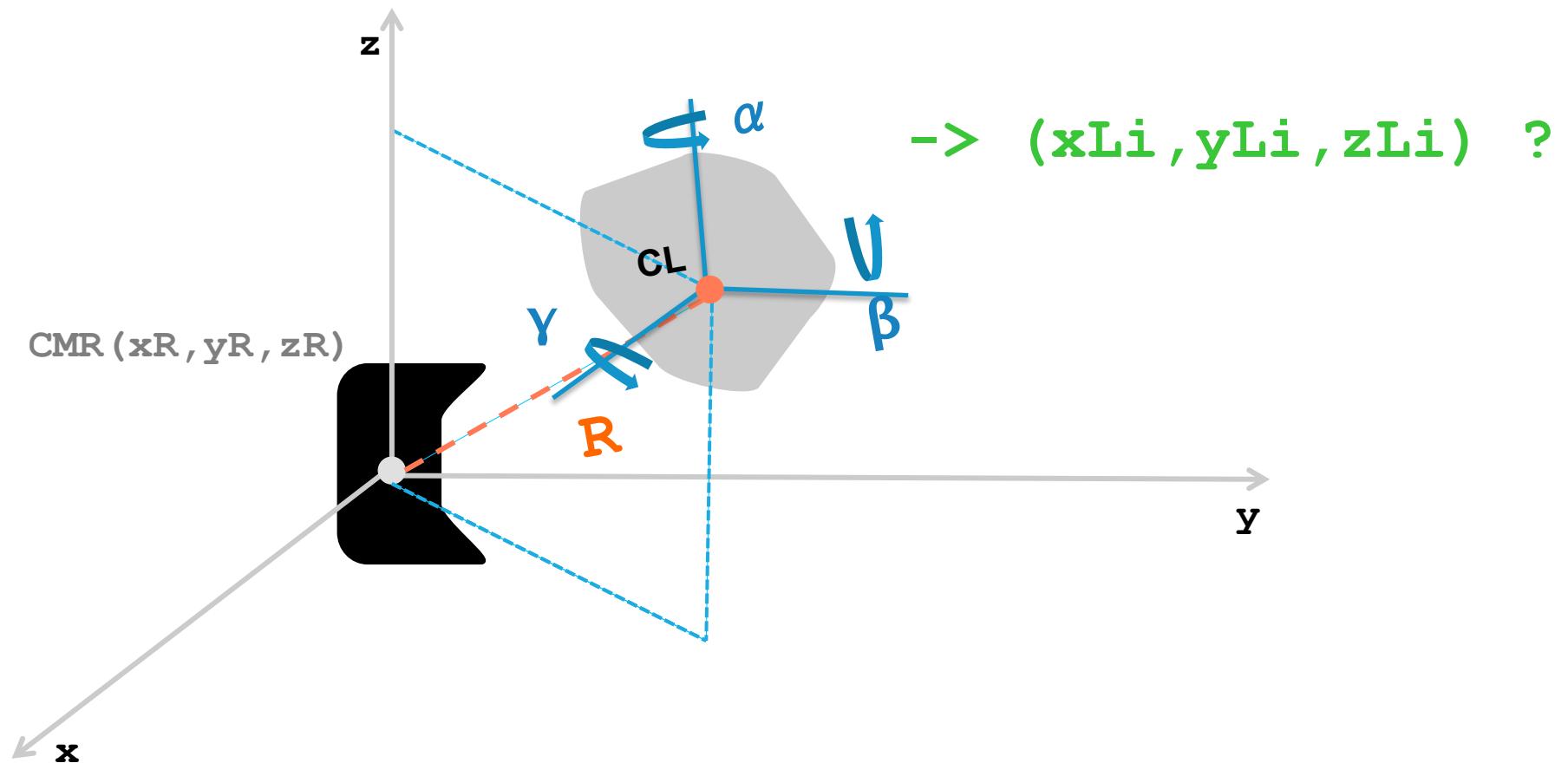
# It's time to rotate!

Objectif #3 : définir les ROTATIONS du ligand



# It's time to rotate!

Objectif #3 : définir les ROTATIONS du ligand



```
structureTools.rotate(xi,yi,zi,xL,yL,zL,α,β,γ)
```

# It's time to rotate!

## Objectif final :

- fournir un ensemble de conformations
- justifier la stratégie : *sampling* homogène, constraint et la valider :
  - tests et représentations de l'espace samplé
  - tests et choix des paramètres
  - validation sur un sous-ensemble de couples

It's time to score!

---

# It's time to score !

## Objectif final :

- développer votre fonction de score (elle peut intégrer des termes existants)
- justifier la stratégie : approche physique, statistique, évolutive, hybride  
contraintes biologiques...
- domaine d'application : tout complexes, Anticorps:Antigènes, assemblages permanents, homomères...
- tests et validation
  - choix des paramètres à partir de tests sur un sous-ensemble de couples
  - validation sur un sous-ensemble de couples

# It's time to score !

## Objectif final :

- développer votre fonction de score (elle peut intégrer des termes existants)
- justifier la stratégie : approche physique, statistique, évolutive, hybride  
contraintes biologiques...
- domaine d'application : tout complexes, Anticorps:Antigènes, assemblages permanents, homomères...
- tests et validation
  - choix des paramètres à partir de tests sur un sous-ensemble de couples
  - validation sur un sous-ensemble de couples
  - comment ? Sur des jeux de conformations produit par un logiciel de *docking* (ATTRACT) que nous aurons générées pour vous

# It's time to score !

## Objectif final :

- développer votre fonction de score (elle peut intégrer des termes existants)
- justifier la stratégie : approche physique, statistique, évolutive, hybride  
contraintes biologiques...
- domaine d'application : tout complexes, Anticorps:Antigènes, assemblages permanents, homomères...
- tests et validation
  - choix des paramètres à partir de tests sur un sous-ensemble de couples
  - validation sur un sous-ensemble de couples

Stratégie ?

# It's time to score !

Objectif final :

- développer votre fonction de score (elle peut intégrer des termes existants)
- justifier la stratégie : approche physique, statistique, évolutive, hybride  
contraintes biologiques...
- domaine d'application : tout complexes, Anticorps:Antigènes, assemblages permanents, homomères...
- tests et validation
  - choix des paramètres à partir de tests sur un sous-ensemble de couples
  - validation sur un sous-ensemble de couples

Stratégie ? TOTALE LIBERTE !

# It's time to score!

Différentes catégories pour développer et/ou évaluer votre fonction de score

- Anticorps:Antigènes (transitoires) : 5 couples
- Complexes solubles (transitoires) : 25-30 couples
- Homodimères (généralement permanents) : 10 couples
- Macroassemblages (généralement permanents) :
  - 2 macroassemblages (total de 7 couples)
- Interactions domaine:domaine (intra protéiques - permanents) : 10 couples

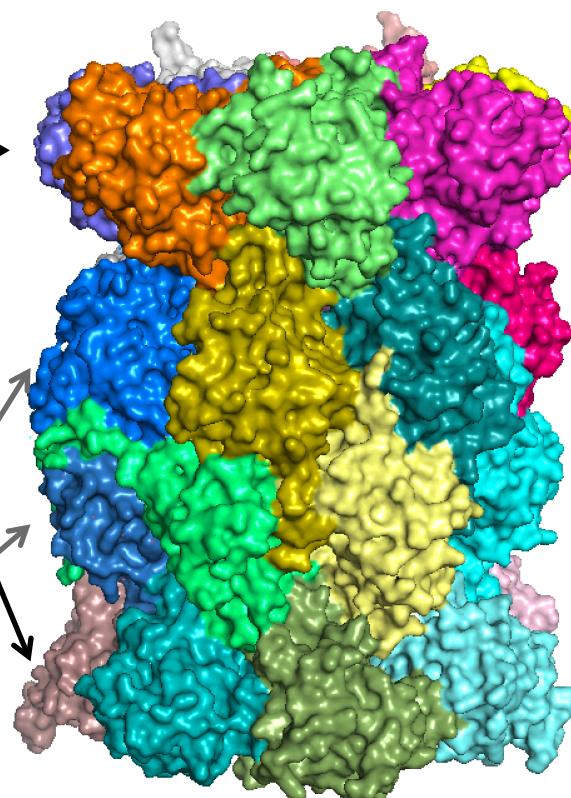
# Protéasome

## Contexte :

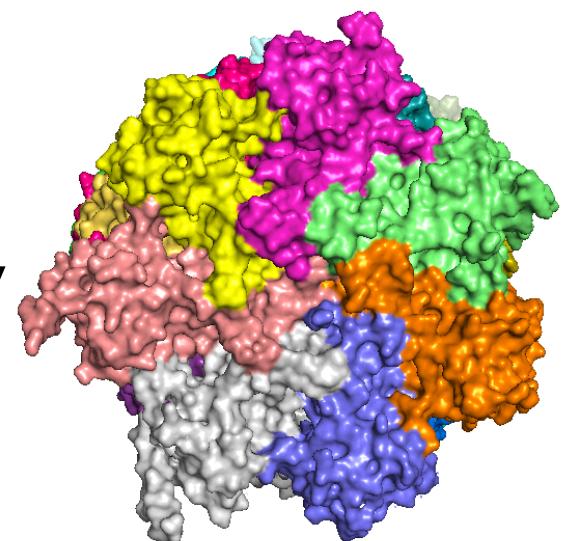
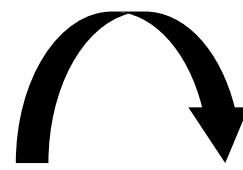
- cœur catalytique 20S du protéasome (*H. sapiens*)
- 4 anneaux (2 anneaux de 7 sous-unités (su) α et de 7 sous-unités β).

Anneaux de 7 su α.  
Les su sont superposables entre elles mais partagent autour de 30% d'identité.

Anneaux de 7 su β pris en sandwich entre les 2 anneaux α. Les su sont superposables entre elles mais partagent autour de 30% d'identité.



PDB : 4R3O



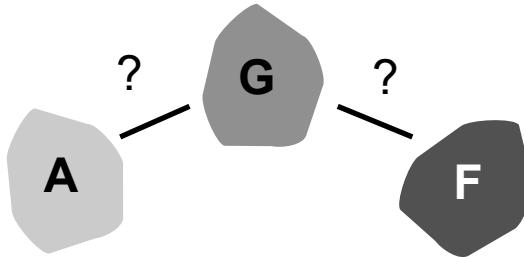
Vue du dessus.  
Anneau de 7 su α.

# Protéasome

## Objectifs :

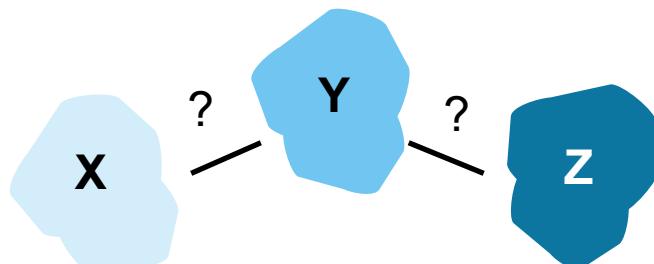
Anneau  $\alpha$  :

- prédire l'assemblage entre les su G et A
- prédire l'assemblage entre les su G et F



Anneau  $\beta$  :

- prédire l'assemblage entre les su Y et X
- prédire l'assemblage entre les su Y et Z



# Protéasome

Ce que l'on vous donne :

Anneau  $\alpha$  :

- conformations de *docking* entre G et A



- conformations de *docking* entre G et F



Anneau  $\beta$  :

- conformations de *docking* entre Y et X



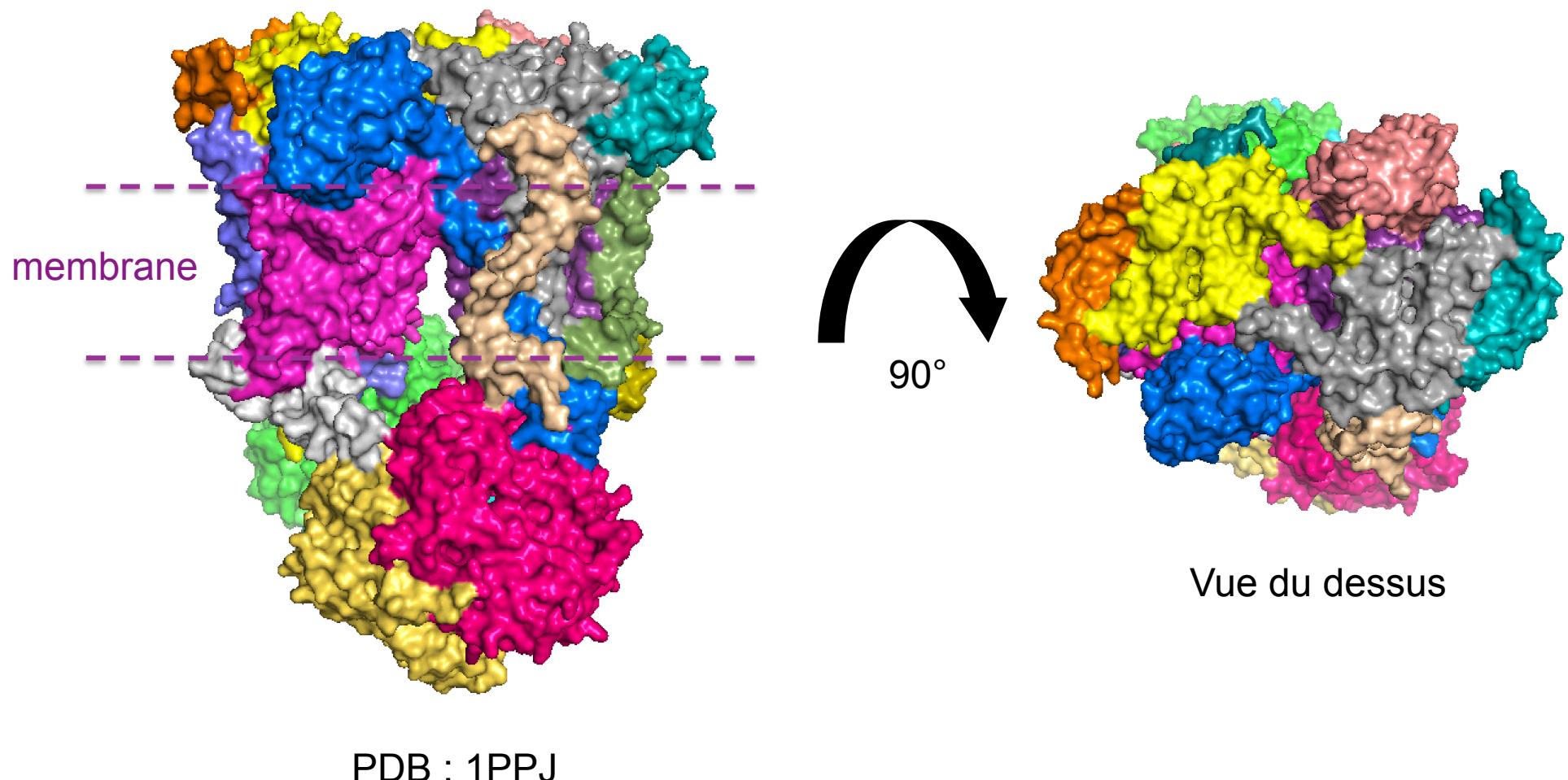
- conformations de *docking* entre Y et Z



# Complexe bc1

Contexte :

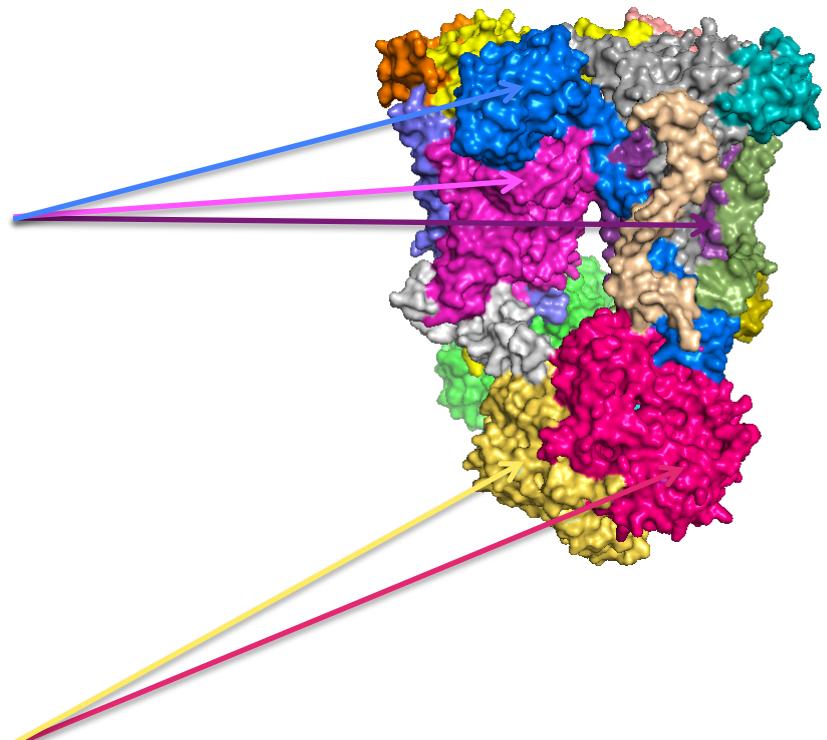
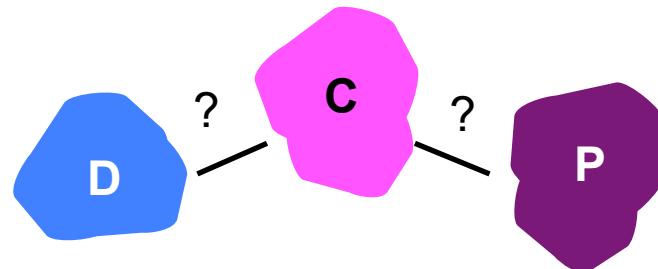
- complexe mitochondrial bc1 (*B. taurus*)
- 20 sous-unités (2x10) – symétrie C2



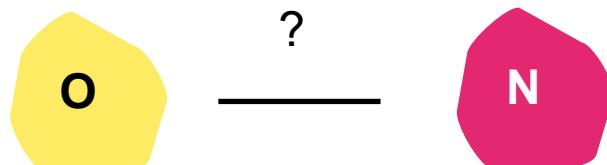
# Complexe bc1

Objectifs :

- prédire l'assemblage entre les su C et P (identiques)
- prédire l'assemblage entre les su C et D



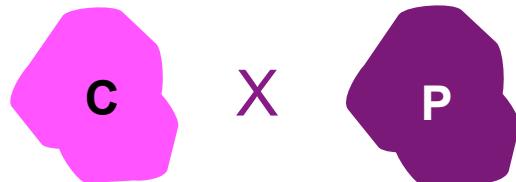
- prédire l'assemblage entre les su O et N
- RMSD  $\approx 2.4\text{\AA}$ , identité de séquence  $\approx 25\%$



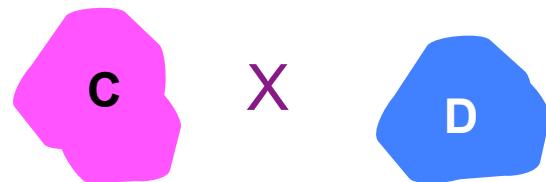
# Complexe bc1

Ce que l'on vous donne :

- conformations de *docking* entre C et P



- conformations de *docking* entre C et D



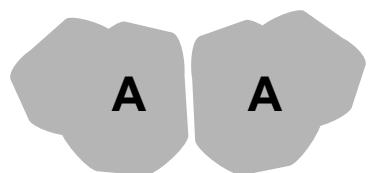
- conformations de *docking* entre O et N



# Homomères

Contexte :

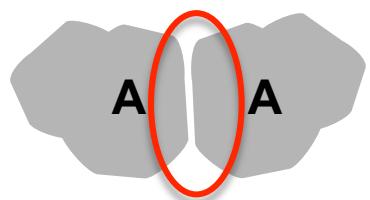
- Homodimère (A:A)



# Homomères

Contexte :

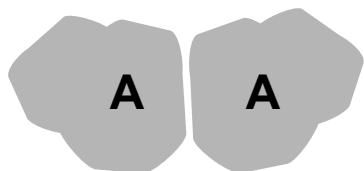
- Homodimère (A:A)



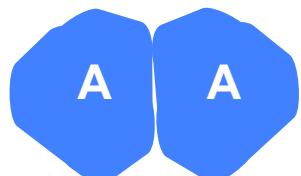
# Homomères

Contexte :

- Homodimère (A:A)



- Homotétramère (4xA)

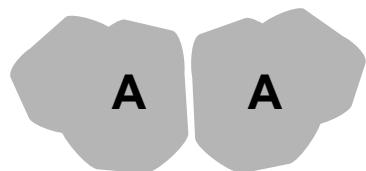


homodimère

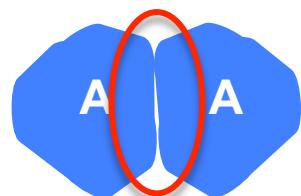
# Homomères

Contexte :

- Homodimère (A:A)



- Homotétramère (4xA)

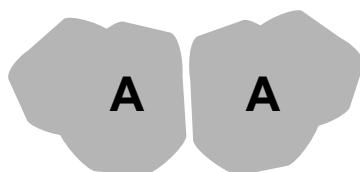


homodimère

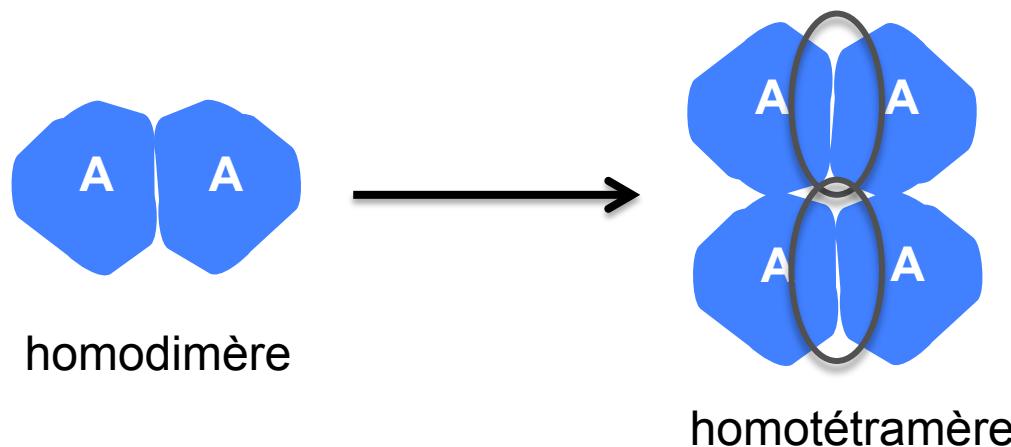
# Homomères

Contexte :

- Homodimère (A:A)



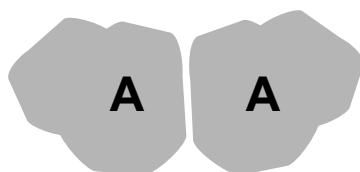
- Homotétramère (4xA)



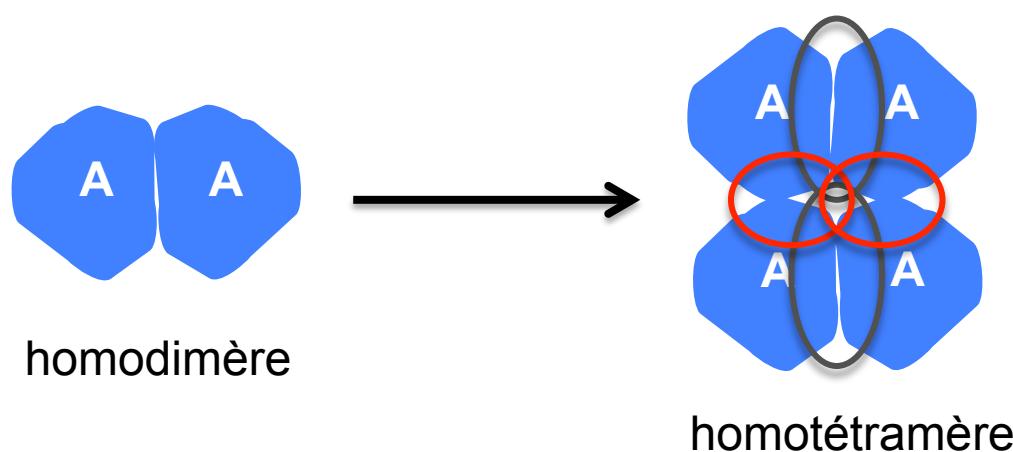
# Homomères

Contexte :

- Homodimère (A:A)



- Homotétramère (4xA)



**It's time to score !**

---

**A VOUS de JOUER !**

It's time to score!

It's time to score !

---

Puis à NOUS de JOUER !

# Evaluations - critères

## 5 critères évalués par les équipes pédagogiques

- qualité de l'outil / propreté & lisibilité du code
- stratégie : originalité, pertinence, prise de risque
- analyse des résultats : pertinence, moyens mis en oeuvre
- organisation, participation, travail d'équipe
- écrit, rapports

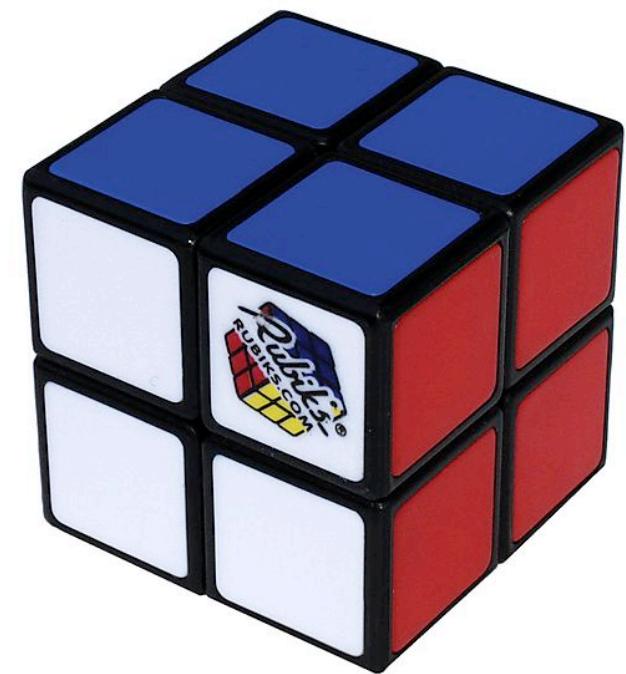
## 3 critères évalués par les équipes pédagogiques & le jury extérieur

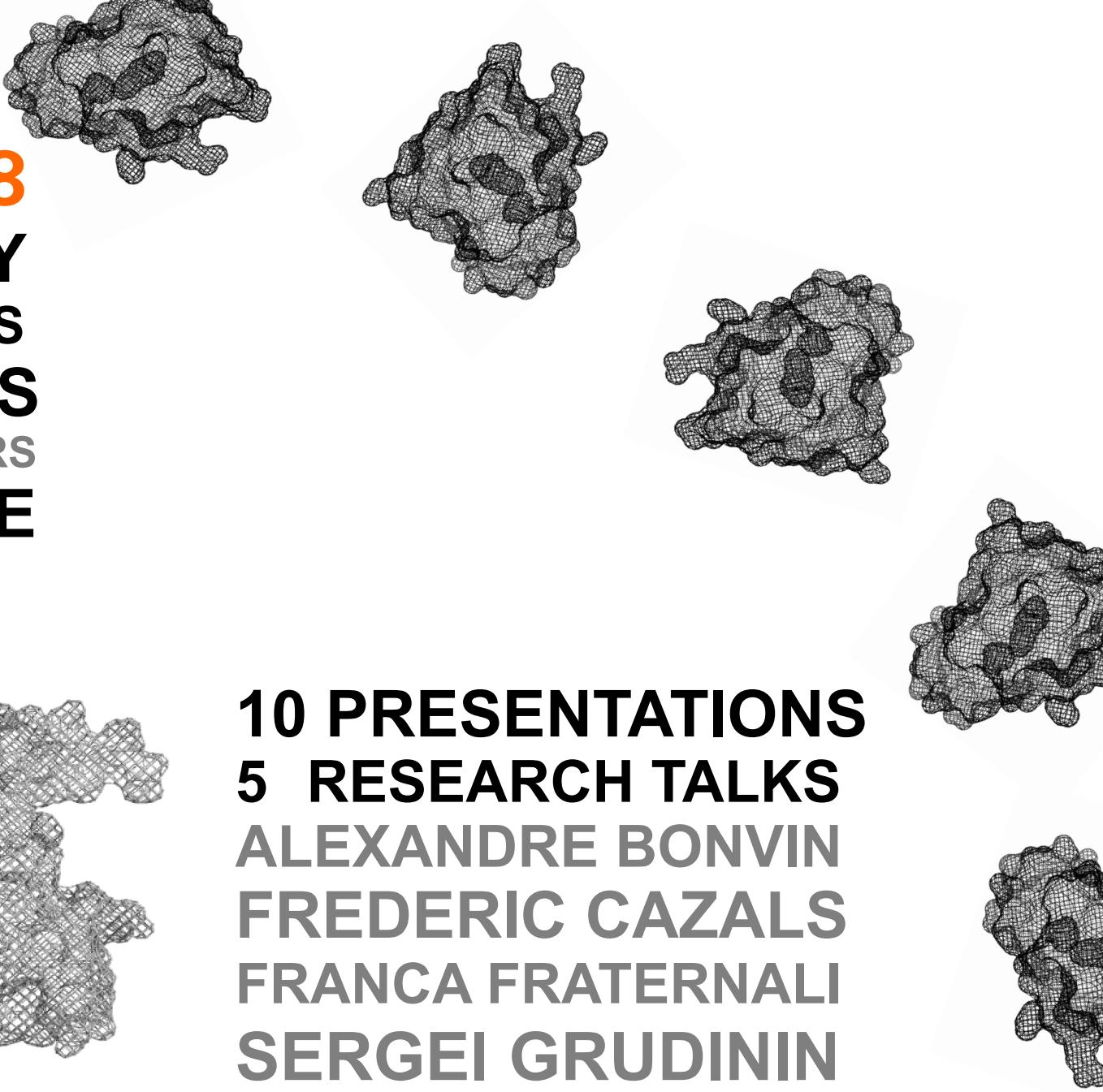
- qualité de la présentation
- stratégie : originalité, pertinence, prise de risque
- analyse des résultats : pertinence, moyens mis en oeuvre

Au final...



# Au final...





**10.01.2018**

**1 MEETING DAY**

**10 STUDENT TEAMS**

**3 UNIVERSITIES**

**5 EXTERNAL MEMBERS**

**1 CONFERENCE**

**10 PRESENTATIONS**

**5 RESEARCH TALKS**

**ALEXANDRE BONVIN**

**FREDERIC CAZALS**

**FRANCA FRATERNALI**

**SERGEI GRUDININ**

**DAVE RITCHIE**

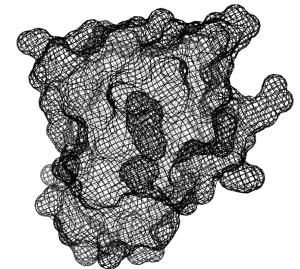
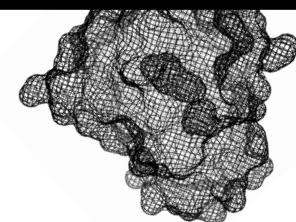
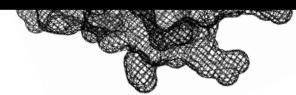
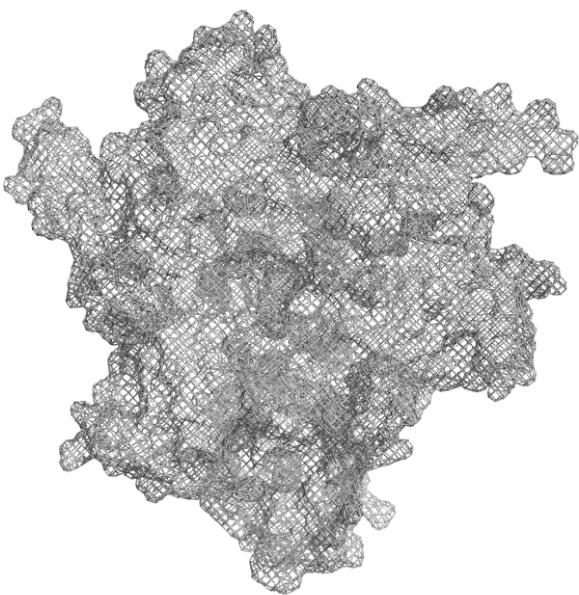
**it's time to *Meet!***

# A faire pour la prochaine fois

- Se créer un compte GitHub et regarder la vidéo
- Définir la stratégie à adopter – identifier les tâches
- Définir les rôles/responsabilités de chacun : qui fait quoi ?
- Commencer l'implémentation de la partie *amont* ou *aval*
- Nous présenter votre avancement sous forme de diaporama (2-3 slides) (intra-équipe)

# Conseil du jour

---



**LA PERFECTION EST L'ENNEMI DU BIEN...**

