

# Optimisation du positionnement de chaînes latérales de protéines sous contraintes d'observations Cryo-EM

✉ : david.allouche@inra.fr  
☎ : 0561285277

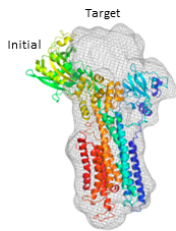
🏠 **Lieu** : Unité de Mathématiques et Informatique Appliquées de Toulouse (Centre INRA Castanet Tolosan)

🏠 : <http://mia.toulouse.inra.fr>

🕒 **Durée** : 3 à 6 mois selon convention

🔑 **Keywords** : modèle graphique, optimisation combinatoire, branch and bound, computational geometry, protéines, structure 3D

## 📐 Context :



$$V = V_{FF} + V_{EM}$$

$$V_{EM} = k(1 - c.c.) \frac{\sum_{i,j} \rho^{EM}(i,j,R) \rho^{EM}(i,j,R)}{\sqrt{\sum_{i,j} \rho^{EM}(i,j,R)^2} \sqrt{\sum_{i,j} \rho^{EM}(i,j,R)^2}}$$

Le stage sera réalisé en collaboration avec l'équipe du F. Tama et O. Miyashita (U. Nagoya et RIKEN). Sur la base de méthodes initiées dans les équipes françaises et japonaises.

Mise au point récemment, la Cryo-microscopie électronique moléculaire est l'une des plus récentes méthodes de détermination de structure moléculaire. Cette méthode de spectroscopie permet de voir des objets moléculaires uniques ("Single molecule Approach").

Couronnée d'un prix Nobel en 2017<sup>1</sup>, elle a permis, notamment, pour la première fois de construire des modèles 3D de virus ou de gros assemblage moléculaire à l'échelle de l'ordre du micron.

La construction du modèle 3D fait appel à une approche de reconstruction hybride faisant intervenir, le traitement d'image pour définir une enveloppe 3D (grille). Puis dans un Second temps, une étape de modélisation "moléculaire" vise à positionner le squelette de la molécule ou du complexe de molécules dans l'enveloppe 3D issue de l'observation de microscopie.

1. cf : [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_rtml/2017/11/medsci20173312p1111/medsci20173312p1](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_rtml/2017/11/medsci20173312p1111/medsci20173312p1)

## ◆ Objectifs

Le but du stage est d'accroître la résolution du modèle 3D via la prise en compte des chaînes latérales du squelette protéique.

Dans un premier temps, il conviendra d'intégrer les données Cryo-EM (-i.e. l'enveloppe 3D-) dans un modèle et le cas échéant de modifier les algorithmes d'optimisation pour en améliorer la résolution. Du point de vue mathématique, il s'agira : D'abord de modifier le calcul d'une matrice d'énergie de complexité ( $O(N^2)$ ) où  $N$  est le nombre d'acides aminés du système. Puis déterminer, la solution de probabilité maximum du modèle graphique probabiliste associé via sa formulation en problème d'optimisation combinatoire. Le problème est NP-difficile, mais peut en pratique, être modélisé via un réseau de fonction de coût, résolu par méthode de recherche branch and bound. Après implémentation d'un modèle, l'algorithme de recherche pourra, selon les résultats et l'avancement, être adapté pour en accélérer la résolution dans le contexte des données Cryo-EM.

## 👤 Profile

Le candidat doit avoir un goût prononcé pour la modélisation et le développement de méthode dans un contexte interdisciplinaire. Des connaissances d'un langage orienté objet type C++ seront nécessaires , ainsi que des facilités de communication en anglais à l'écrit et à oral.

## ♟️ Connaissances/notions scientifiques utiles :

- ✓ Théorie des graphes
- ✓ Optimisation
- ✓ Computationnel géométrie
- ✓ Réseau gaussien
- ✓ Mécanique classique

## € Conditions pratiques :

Le stage donne droit à une indemnité forfaitaire d'environ 560 €/mois avec accès à restauration sur place au tarif étudiant.

## Références

- [1] D Allouche, S de Givry, G Katsirelos, T Schiex, and M Zytnicki. Anytime Hybrid Best-First Search with Tree Decomposition for Weighted CSP. In *Proc. of CP*, pages 12–28, 2015.

- [2] Antoine Charpentier, David Mignon, Sophie Barbe, Juan Cortes, Thomas Schiex, Thomas Simonson, and David Allouche. Variable neighborhood search with cost function networks to solve large computational protein design problems. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 59(1):127–136, 2019. PMID : 30380857.
- [3] Sagi Katz and Ayellet Tal. Hierarchical mesh decomposition using fuzzy clustering and cuts. In *ACM SIGGRAPH 2003 Papers*, SIGGRAPH '03, pages 954–961, New York, NY, USA, 2003. ACM.
- [4] Sagi Katz and Ayellet Tal. Hierarchical mesh decomposition using fuzzy clustering and cuts. *ACM Trans. Graph.*, 22(3):954–961, July 2003.
- [5] Abdelkader Ouali, David Allouche, Simon De Givry, Samir Loudni, Yahia Lebbah, Francisco Eckhardt, and Lakhdar Loukil. Iterative decomposition guided variable neighborhood search for graphical model energy minimization. In *Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence, UAI 2017*, 2017.
- [6] Florence Tama, Osamu Miyashita, and Charles L. Brooks. Flexible multi-scale fitting of atomic structures into low-resolution electron density maps with elastic network normal mode analysis. *Journal of Molecular Biology*, 337(4):985 – 999, 2004.