

ANR-05-CIGC-008 : Projet DOCK

Compte-rendu de la réunion du 27 Octobre 2008

OBJET : Avancée des différentes parties et focus sur la partie validation

Lieu :
Hammamet,
Tunisie

Version 1 du 16/11/2008

Rapporteur : Gaël Even

Participants : El-ghazali Talbi, Nouredine Melab, Alexandru Tantar, Laetitia Jourdan, Jean-Charles Boisson (LIFL) Dragos Horvath, Sébastien Conilleau (ULP Strasbourg), Lorraine Brillet , Sylvaine Roy (CEA)

L'ordre du jour était le suivant :

- Faire le point avec chaque équipes sur l'avancée des travaux :
 - Partie algorithmique, modèles et gridification
 - Partie Validation (Strasbourg, CEA)
 - Partie Software Docking@GRID (CIB)
- Faire le point sur la manière de regrouper les réalisations effectuées
- Planifier les tâches restantes

1. PRÉSENTATION ET PLANIFICATION DE LA PARTIE SOFTWARE DOCKING@GRID

Gaël Even a fait le point sur les dernières avancées pour la plateforme Web [Docking@GRID](#), les principales avancées sont l'intégration de [Docking@GRID](#) dans un logiciel de déploiement pour faciliter l'installation sur machine, la rédaction de tutoriels pour l'installation et l'utilisation, et l'intégration de différents outils pour agrémenter visuellement l'interface.

Conclusion : il a été décidé que la version 0.1 de l'application [Docking@GRID](#) sera publiée sur le site web d'ici la fin de l'année 2008.

2. PRÉSENTATION ET PLANIFICATION DE LA PARTIE DOCKING MULTI-OBJECTIF

Jean-Charles Boisson a présenté ces avancées sur le modèle tri-objectif dédié au problème du docking. Il a effectué plusieurs comparaisons de modèles (aux nombres de 8) avec différentes fonctions d'énergie (fonction d'énergie de [Docking@GRID](#), fonction d'énergie de la littérature tel que Autodock), en séparant atomes liés et atomes non liés, ou en utilisant des modèles bi-objectifs avec la surface, sans la surface, avec la robustesse, sans la robustesse. Il a également fait une comparaison d'opérateurs sur 6 instances.

Conclusion : pour la comparaison de modèles on constate que la surface et la robustesse sont significativement impliquées dans les bons résultats. Pour la

comparaison d'opérateurs, la flexibilité apporte globalement de meilleurs résultats mais les 6 instances choisies nécessitent surement une validation biologique pour voir si elles sont réellement différentes.

Ce travail apparaît très intéressant et la validation de l'algorithme avec les différents modèles sur les molécules préparées par le CEA (partie validation) permettrait de valider l'algorithme sur des molécules « propres ».

3. PRÉSENTATION ET PLANIFICATION DE LA PARTIE VALIDATION

Lorraine Brillet a fait le point sur la partie Validation. Elle a présenté la préparation des complexes de 3 familles (CK2, HIV-RT, Thrombin), chacune des familles de molécules ayant nécessité \approx 1 semaine de préparation. Puis, Elle a présenté plus particulièrement la validation spécifique en cours sur le site ATP de la CK2 alpha humaine. Ce site présente un triple intérêt. D'une part, il est bien connu structuralement (plusieurs entrées dans la PDB, littérature abondante). D'autre part, ce site présente une chaîne flexible qui constitue un défi intéressant pour Docking@Grid. Enfin, le CEA dispose de données biologiques pour ce site (criblage HTS et études post-HTS) et peut envisager de réaliser d'autres tests *in vitro*. Puis, Elle a fait le point sur l'algorithme de Docking choisie pour assurer la comparaison avec Docking@GRID. Parmi les 3 logiciels commerciaux les plus cités déjà validés dans la littérature et les plus performants (Gold, FlexX et Glide) c'est Gold qui a été choisi pour assurer la comparaison avec Docking@GRID. 3 avantages notables car, bien qu'aucun programme de docking ne soit universel (en terme de protéine-cible), Gold apparaît comme le plus générique. De plus, Gold est une licence est perpétuelle contrairement aux autres programmes. Lorraine a ensuite détaillé la stratégie développée pour le docking avec Gold : étude de la littérature, préparation de la cible (focus sur la flexibilité et les molécules d'eau constitutives du site), préparation de la chimiothèque (procédure automatisée avec ChemAxon), mise au point des paramètres du docking (re-docking de ligand co-cristallisés, optimisation de l'enrichissement en actifs), classement des molécules (fingerprint d'interaction, consensus scoring)., il est recommandé dans la littérature comme étant le plus fiable et il apparaît comme le plus générique (ce qui facilite la comparaison). Une partie sur la procédure automatique de préparation des ligands a été également présentée. Enfin il a été abordé le point de la stratégie de classification avec les nouvelles méthodes de fingerprints et de fonction de score.

Conclusion : Une fois les instances prêtes, il faudra créer un benchmark de validation qui sera exécuté sur Gold puis exécuté avec l'algorithme de Docking. Lorraine va donc transmettre à transmis le benchmark des complexes CK2 / HIV-RT / thrombin à Dragos Horvath et va le transmettre et à Jean-Charles Boisson pour qu'ils puissent effectuer des comparaisons sur chacun de leurs algorithmes de Docking. Dragos Horvath souhaite également tester sur Docking@Grid les composés cristallisés (pyrazolo-triazines) dont le re-docking a échoué sur Gold en raison d'un manque de flexibilité de la cible CK2. L'ensemble ou un sous-ensemble des composés dockés

[avec Gold sur la CK2 pourra être docké avec Docking@Grid et constituer un benchmark de validation.](#)

4. PRÉSENTATION ET PLANIFICATION DE LA PARTIE SAMPLING

Dragos Horvath a effectué un point sur les dernières avancées sur son algorithme d'échantillonnage conformationnel, notamment sur sa nouvelle stratégie en modèle planétaire et sur l'utilisation du Best effort sur GRID 5000.

Conclusion : Ce travail est en perpétuel évolution et l'algorithme continu à être affiner de jour en jour. Avant la fin du projet il faudra se poser la question de l'intégration du travail pour une utilisation à partir de la plateforme web.