

Alexandre Hoffmann

Doctorant en mathématiques appliquées

Présentation générale

Parcours de formation

- en préparation **Thèse de doctorat en mathématiques appliquées**, *Docking Flexible Proteins using Polynomial Expansions*, dirigée par Valérie Perrier et Sergei Grudinin, Université Grenoble Alpes, Laboratoire Jean Kuntzmann, INRIA, Grenoble 1.
- 2014 **Master 2 Mathématiques, Informatique et Applications**, *Parcours Modélisation et Calcul Scientifique, Mention bien*, Université Joseph Fourier, Grenoble 1.
- 2013 **Master 1 Mathématiques Appliquées et Industrielles**, *Université Joseph Fourier*, Grenoble 1.
- 2012 **Licence 3 Mathématiques et Informatique**, *Université Joseph Fourier*, Grenoble 1.
- 2011 **D.U.T Informatique**, *Université de Savoie*, Annecy le vieux.
- 2009 **BAC S option Sciences de l'ingénieur et Math**, *Lycée Vauvenargues*, Aix en Provence.

Bourses et distinctions

- Mai 2017 **Couverture de revue scientifique**, *Journal of Chemical Theory and Computation*, Volume 13, Numéro 5, Pages 1867-2366.

Expériences

Professionnelles

- 2015 **Thèse de doctorat en mathématiques appliquées**, *Laboratoire Jean Kuntzmann, INRIA*, Grenoble, France.
à maintenant
- Dans cette thèse nous espérons tout d'abord mettre développer de nouveaux algorithmes de docking qui prennent en compte la flexibilité des protéines pendant la phase d'échantillonnage, par une utilisation couplée de la transformée de Fourier avec des algorithmes d'optimisation. Nous espérons également pouvoir développer de nouvelles méthodes permettant d'élargir cette étude à plus grande échelle. Cette thèse est dirigée par Valérie Perrier et de Sergei Grudinin.
- Avril 2014 **Stage de recherche de M2**, *ISTerre : Institut des Sciences de la Terre*, Grenoble, France.
- à Août 2014 Implémentation du calcul de la redistribution des masses dans la résolution de l'équation des ondes sismiques par une méthode d'éléments spectraux en 3D (Fortran/MPI) sous la direction d'Emmanuel Chaljub
- Avril 2013 **Stage de recherche de M1**, *INRIA*, Grenoble, France.
- à Août 2013 Étude des utilisation possibles des fonctions d'Hermite dans le domaine de la cryomicroscopie électronique (cryo-EM) (Matlab, C++) sous la direction de Sergei Grudinin
- Mai 2012 **Stage de recherche de L3**, *Laboratoire Jean Kunzmann*, Saint Martin d'Hères, France.
- à Juillet 2012 Développement de méthodes d'interpolation 2D et étude de l'influence de celles ci dans un processus d'advection/diffusion d'un traceur passif (Fortran, Matlab) sous la direction de Vincent Chabot, Maëlle Nodet, et Arthur Vidard.
- Avril 2011 **Stage de DUT**, *Sogeti High Tech*, La Duranne, France.
- à Juin 2011 Développement d'applications destinées à automatiser la gestion de la qualité du logiciel SIRINA (Java, VBA, C#).

Divers

Projet de M2, UFR IMAG, Saint Martin d'Hères, France.

Développement d'un code permettant de trouver le transport optimal entre deux images (Scilab).

Projet de M1, UFR IMAG, Saint Martin d'Hères, France.

Développement d'un code permettant de simuler l'écoulement de l'air autour d'une aile et la déformation de celle-ci (C++).

Projet de L3, UFR IMAG, Saint Martin d'Hères, France.

Développement d'un logiciel permettant la simulation de la déformation d'une toile par des ellipses en rotation (C++/QT/OpenGL).

Compétences linguistiques

Anglais **lu, parlé, écrit**

Espagnol **notions**

Compétences informatiques

Langages C, C++, D, Vala, C#, PHP, Java, Fortran, Python, VB.NET, Matlab, Scilab, Maple, Maxima

Librairie MPI(C), OpenMP(C), OpenGL(C), Gtk+(C), QT(C++)

Conception Merise, UML

Persistence Oracle, PostgreSQL, MySQL, XML

Publications et communications scientifiques

Articles dans des revues à comité de lecture

- [A1] Alexandre HOFFMANN, Valérie PERRIER et Sergei GRUDININ. "FlexFit : A novel FFT-accelerated flexible exhaustive search method for cryo-EM fitting". Dans : (En préparation).
- [A2] Alexandre HOFFMANN et Sergei GRUDININ. "NOLB : Nonlinear Rigid Block Normal-Mode Analysis Method". Dans : *Journal of Chemical Theory and Computation* 13.5 (2017), p. 2123–2134. DOI : 10.1021/acs.jctc.7b00197. URL : <https://doi.org/10.1021%2Facs.jctc.7b00197>.
- [A3] Alexandre HOFFMANN, Valérie PERRIER et Sergei GRUDININ. "A novel FFT-accelerated off-grid exhaustive search method for cryo-EM fitting". Dans : *Journal of Applied Crystallography* (2017).

Communications scientifiques dans des colloques et journées d'étude

- [C1] Sergei GRUDININ. "On the non-linear normal mode analysis and its applications". Dans : *Conférence GGMM 2017*. Présentation orale. Reims, France, 2017.
- [C2] Alexandre HOFFMANN et Sergei GRUDININ. "FFT-accelerated exhaustive flexible fitting method". Dans : *Conférence MAPPING 2017*. Présentation orale. Lyon, France, 2017.
- [C3] Alexandre HOFFMANN et Sergei GRUDININ. "FFT-accelerated exhaustive flexible fitting method". Dans : *Conférence GGMM 2017*. Poster. Reims, France, 2017.
- [C4] Alexandre HOFFMANN et Sergei GRUDININ. "Towards FFT-accelerated off-grid search with applications to structural bioinformatics". Dans : *Conférence JOBIM 2016*. Poster. Lyon, France, 2016.
- [C5] Alexandre HOFFMANN et Sergei GRUDININ. "Towards FFT-accelerated off-grid search with applications to structural bioinformaticss". Dans : *Conférence CAPRI 2016*. Poster. Tel-Aviv, Israel, 2016.

Participation à des rassemblements scientifiques

Congrès SMAI, 8-12 juin 2015, Azureva Les Karellis, France.

Winter school algorithms in structural bioinformatics, 8-12 décembre 2014, Inria Sophia Antipolis, France.

Participation à des concours

- Janvier 2016 **EMDataBank Validation Challenges**, <http://challenges.emdatabank.org/>.
au 17 Juin 2016 Ce concours a été organisé dans le but de souligner le besoin d'outils de validation lors de l'étude par microscopie électronique en microscopie électronique en 3D (3DEM). Il avait aussi pour but de développer des cas de test pertinents, de faire évoluer les critères de validation et de comparer les différentes méthodologies de 3DEM. Ce concours a été mis en place par un comité issue de la communauté de la 3DEM. Les cibles étaient des densités de diverses tailles et complexités, sélectionnées parmi les densités récemment déposées, obtenues avec les meilleurs détecteurs et méthodes actuelles. La résolution de ces densités allait de 2,2 à 4,5Å [1]. Nous avons participé au modèle challenge, qui consiste à générer des modèles atomiques en utilisant les densités fournies.

Collaboration internationale

J'ai également participé à une collaboration entre l'équipe NANO-D et l'équipe ABC de l'université de Stony Brook. Dans le cadre de cette collaboration j'ai effectué une mission de 2 semaines à New York, dans les locaux de l'équipe ABC.

Le but de cette collaboration était l'application au cas d'une protéine possédant deux sites liaison. Il s'agissait d'utiliser l'analyse en mode propre pour détecter les transferts d'énergie entre les deux sites lors de la fixation d'un récepteur sur l'un des deux sites de la protéine. Nous espérions trouver, lorsqu'un récepteur s'attachait au site A, une différence dans la dynamique du site B. La finalité de ce projet était d'évaluer les poses données par un algorithme de docking en se basant sur ce transfert d'énergie.

Nous avons effectivement trouvé un changement dans l'amplitude des mouvements obtenus par l'analyse en modes propres au voisinage des sites de fixation. Il reste néanmoins à trouver la méthode la mieux adaptée pour comparer les mouvements des points de fixation avec ou sans récepteur.

Enseignement

Entre 2016 et 2017, j'ai suivi le parcours recherche et enseignement supérieur (RES) à l'université Grenoble Alpes. Durant ces deux ans, j'ai encadré, comme moniteur à l'ENSIMAG, des TD de soutien en analyse, des TD de méthodes numériques de base, des TP d'analyse, ainsi que des TP de modélisation et de programmation. J'ai également eu l'occasion d'encadrer un TP de découverte des mathématiques appliquées au département licence sciences et technologies (DLST). Sur ces deux années, mes enseignements ont représenté un volume horaire de 108 heures équivalent TD. dont le détail est donné ci-dessous.

Matière	Filière	Langages	TD	TP
Méthode numérique de base	ENSIMAG première année		33	
Analyse pour l'ingénieur	ENSIMAG première année	Scilab		12
Soutien en analyse pour l'ingénieur	ENSIMAG première année		33	
Modélisation et programmation	ENSIMAG deuxième année	C++		9
Découverte des mathématiques appliquées	Licence 1 LST	Scilab		21

Recherche

Recherches doctorales

J'ai effectué ma thèse dans l'équipe Nano-D du LJK/Inria. Cette équipe développe des algorithmes de modélisation et de simulation de nanosystèmes. L'objectif de ma thèse était de développer de nouveaux algorithmes permettant de modéliser des systèmes allant des protéines aux macromolécules. Après une recherche bibliographique, l'axe de travail qui s'est dégagé a été l'étude et la mise en œuvre du principe d'accélération d'une recherche exhaustive par utilisation de la transformée de Fourier rapide. Cette étude s'est décomposée en 3 axes décrits ci-dessous

recherche exhaustive accélérée par la transformée de Fourier rapide

L'échantillonnage d'une fonction en faible dimension est un problème commun à de nombreuses applications : traitement d'images, cristallographie, bio-informatique structurale, et bien d'autres encore. Il existe deux grandes catégories d'algorithmes d'échantillonnage : ceux qui sont basés sur la méthode de Monte-Carlo et qui effectuent des tirages d'échantillons aléatoires, et ceux qui effectuent une recherche exhaustive, recherche qui peut être accélérée par la transformée de Fourier rapide (FFT). Généralement, les performances de ces deux méthodes dépendent fortement des propriétés de la fonction à échantillonner. Pour les données mesurées expérimentalement et qui découlent de la diffusion ou d'expériences de cryomicroscopie électronique (cryo-EM), il faut, dans l'idéal, effectuer une recherche exhaustive au moins pour les degrés de liberté (DOFs) qui représentent les rotations et les translations du modèle atomique [8]. Dans le cas où la fonction optimisée est décomposable en une corrélation entre deux grilles volumétriques, il est possible d'accélérer la recherche exhaustive en utilisant les propriétés de la transformée de Fourier. Plus spécifiquement, on utilise la propriété qui indique que la fonction de corrélation croisée (CCF) dans l'espace direct peut être calculée comme une transformée de Fourier inverse d'un produit de deux fonctions dans l'espace réciproque.

La recherche accélérée par la FFT sur une grille 3D a été redécouverte par Katchalski-Katzir et ses collègues, qui l'ont appliqué à des problèmes de docking entre plusieurs protéines [9]. Plus tard, cette méthode a également été appliquée au problème de docking entre un modèle atomique et une densité obtenue par cryo-EM [7, 6].

Le principal avantage des algorithmes d'échantillonnage accéléré par la FFT est qu'ils permettent de trouver, sur une grille, le maximum global, et même plusieurs maximums locaux, d'une fonction de CCF avec une forme irrégulière. Cependant, les solutions sont trouvés sur une grille régulière et ne peuvent pas prendre en compte la flexibilité du modèle.

Notre but est d'étendre ces algorithmes afin qu'ils puissent échantillonner exhaustivement à la fois les poses rigides et les mouvements globaux des protéines. Nous avons dans un premier temps ajouté des transformations rigides ce qui a donné lieu à un poster présenté à deux conférences [C4, C5] et à un article [A3]. Nous avons ensuite ajouté des mouvements globaux obtenus par une analyse en mode propre, ce travail a été choisi pour une présentation orale à une conférence [C2] (qui a finalement été faite par Sergei Grudinin), à été présenté sous forme de poster à une autre conférence [C3] et un article est actuellement en cours d'écriture [A1].

Calcul de mouvements moléculaire de grande amplitude

L'analyse en mode propre (NMA) est une technique ancienne et bien établie [13] qui a récemment trouvé une nouvelle jeunesse dans le domaine de la biologie structurale et de la bio-informatique structurale [2]. Les vibrations internes d'une protéine font, depuis longtemps, l'objet d'un grand intérêt. L'une des raisons de cet intérêt est le fait que certains des mouvements sont connus pour jouer un rôle important dans les fonctions protéines [12, 11, 10, 4, 2]. La NMA utilise une approximation quadratique de l'énergie potentielle, elle produit donc des déformations linéaires de la structure initiale. Ces transformations ne sont exactes que pour des mouvements de petite amplitude. Les mouvements de grandes amplitudes, eux, peuvent détruire la structure secondaire et les liaisons interatomiques.

Nous avons développé un algorithme permettant d'étendre le mouvement instantané donné par l'analyse en modes propres de façon non linéaire, ce qui permet d'obtenir des mouvements de larges amplitudes plus réalistes. Ce travail donné lieu à un article [A2] et a été inclus dans à deux présentations orales de Sergei Grudinin [C1, C2].

Calcul de mouvements moléculaire à partir de données issues de la cryo-EM

La plupart des outils d'études de mouvements moléculaires se basent sur un modèle atomique obtenu expérimentalement, ou en alignant de petits modèles atomiques sur des densités obtenues par cryo-EM. Quelques algorithmes sont capables de calculer les mouvements moléculaires directement à partir d'un iso de la densité, qu'elle soit mesurée expérimentalement ou générée artificiellement [5, 3]. Cependant ces méthodes ne prennent pas réellement en compte les variations de densité données par la cryo-EM.

Notre but est d'utiliser des modèles issus de la mécanique des milieux continus pour prendre en compte les variations de densité lors de l'analyse en modes propres.

Références

- [1] Catherine L. LAWSON et al. “EMDataBank unified data resource for 3DEM”. Dans : *Nucleic Acids Research* 44.D1 (2015), p. D396–D403. DOI : 10.1093/nar/gkv1126. URL : <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1126>.
- [2] Ivet BAHAR et al. “Normal Mode Analysis of Biomolecular Structures : Functional Mechanisms of Membrane Proteins”. Dans : *Chem. Rev.* 110.3 (2010), p. 1463–1497. DOI : 10.1021/cr900095e. URL : <https://doi.org/10.1021/cr900095e>.
- [3] Do-Nyun KIM et al. “Finite Element Framework for Mechanics and Dynamics of Supramolecular Protein Assemblies”. Dans : *ASME 2010 First Global Congress on NanoEngineering for Medicine and Biology*. ASME, 2010. DOI : 10.1115/nemb2010-13312. URL : <https://doi.org/10.1115/nemb2010-13312>.
- [4] Ivet BAHAR, Chakra CHENNUHOTLA et Dror TOBI. “Intrinsic Dynamics of Enzymes in the Unbound State and Relation to Allosteric Regulation”. Dans : *Curr. Opin. Struct. Biol.* 17.6 (2007), p. 633–640. DOI : 10.1016/j.sbi.2007.09.011. URL : <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2007.09.011>.
- [5] Mark BATHE. “A finite element framework for computation of protein normal modes and mechanical response”. Dans : *Proteins : Structure, Function, and Bioinformatics* 70.4 (2007), p. 1595–1609. DOI : 10.1002/prot.21708. URL : <https://doi.org/10.1002/prot.21708>.
- [6] Pablo CHACÓN et Willy WRIGGERS. “Multi-resolution contour-based fitting of macromolecular structures”. Dans : *J. Mol. Biol.* 317.3 (2002), p. 375–384. DOI : 10.1006/jmbi.2002.5438. URL : <http://dx.doi.org/10.1006/jmbi.2002.5438>.
- [7] Michael G. ROSSMANN. “Fitting atomic models into electron-microscopy maps”. Dans : *Acta Cryst. D* 56.10 (2000), p. 1341–1349. DOI : 10.1107/s0907444900009562. URL : <http://dx.doi.org/10.1107/s0907444900009562>.
- [8] Niels VOLKMANN et Dorit HANEIN. “Quantitative Fitting of Atomic Models into Observed Densities Derived by Electron Microscopy”. Dans : *J. Struct. Biol.* 125.2-3 (1999), p. 176–184. DOI : 10.1006/jsbi.1998.4074. URL : <http://dx.doi.org/10.1006/jsbi.1998.4074>.
- [9] E. KATCHALSKI-KATZIR et al. “Molecular surface recognition : determination of geometric fit between proteins and their ligands by correlation techniques.” Dans : *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89.6 (1992), p. 2195–2199. DOI : 10.1073/pnas.89.6.2195. URL : <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.89.6.2195>.
- [10] M KARPLUS et J A MCCAMMON. “Dynamics of Proteins : Elements and Function”. Dans : *Annu. Rev. Biochem.* 52.1 (1983), p. 263–300. DOI : 10.1146/annurev.bi.52.070183.001403. URL : <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.52.070183.001403>.
- [11] J Andrew MCCAMMON et Martin KARPLUS. “the Dynamic Picture of Protein Structure”. Dans : *Acc. Chem. Res.* 16.6 (1983), p. 187–193. DOI : 10.1021/ar00090a001. URL : <https://doi.org/10.1021/ar00090a001>.
- [12] Robert Joseph Paton WILLIAMS. “the Conformation Properties of Proteins in Solution”. Dans : *Biol. Rev.* 54.4 (1979), p. 389–437.
- [13] E Bright WILSON, J C DECIUS et Paul C CROSS. *Molecular Vibrations : The Theory of Infrared and Raman Spectra*. McGraw-Hill, 1955.