

Institut Farman FR 3311 : appel à projets AAP 2016

Proposition de projet Farman – Volet scientifique

REVIDYM : Apport de la **réalité virtuelle** immersif à la modélisation d'interactions entre des protéines en couplage avec la simulation de **dynamique moléculaire**

CMLA ENS Cachan – BIOCYS U. Paris-SUD

Intitulé du projet (acronyme ou autre) : REVIDYM

Titre explicite : Apport de la réalité virtuelle immersif à la modélisation d'interactions entre des protéines en couplage avec la simulation de dynamique moléculaire

Version : Partenariat Paris-Saclay

Responsables scientifiques :

Atman KENDIRA (co-responsable) : Tél. 01 47 40 59 29, email: Atman.Kendira@cmla.ens-cachan.fr

Luba TCHERTANOV (responsable): tél. 01 47 40 59 05, email: Luba.Tchertanov@ens-cachan.fr

Durée du projet : 12 ou 24 mois

Membres pressentis de l'équipe-projet :

CMLA, ENS Cachan

- Luba TCHERTANOV : Directrice de recherche CNRS
- Florian DE VUYST : Professeur des Universités ENS Cachan
- Atman KENDIRA : Ingénieur de recherche ENS Cachan
- Zoltan PALMAI : Post Doctorant ENS Cachan
- Nolan CHATRON : étudiant en thèse ENS Cachan
- Guita NIANG : Le stagiaire (M1 BioInformatique -BioStatistique, U. Nantes) à recruter
- Isaure CHAUVOT de BEAUCHENE : Post Doctorante de Munich, collaboration

BIOCIS, Faculté de Pharmacie, Université Paris Sud

- Tâp HA DUONG Professeur des Universités U Paris Sud
- Guillaume BERNADAT – MC U Paris Sud
- Linh TRAN : Étudiante en thèse Université Paris-Sud – Laboratoire BioCIS

Résumé du projet :

Le développement constant d'environnement de visualisation immersive couplé à des dispositifs à retour d'effort (bras haptiques) est crucial pour la manipulation et l'exploration intuitive d'objets biologiques complexes et pour l'analyse de données massives représentant la simulation de leurs dynamiques. Le projet sera réalisé sur la plate-forme immersive SHIVA de l'ENS Cachan. Il vise à l'adaptation et l'évolution des outils de visualisation et d'interaction 3D à des outils d'analyse des structures 3D et leurs dynamiques. REVIDYM bénéficiera du contexte de recherche sur les sites allostériques des protéines et de leur exploration en vue de développer de nouvelles molécules médicamenteuses. L'avancement et l'extension de ces innovations techniques de réalité virtuelle basée sur un environnement de visualisation immersif et couplé à des outils de calculs plus fins sera accessible et bénéfique aux étudiants et chercheurs de différents profils (mathématiciens, physiciens, cliniciens, biologistes, chimistes, etc.).

Description scientifique du projet

Introduction de la problématique scientifique et contexte de l'étude. En biologie, un vieux problème primordial qui n'a toujours pas trouvé de solution optimale, consiste à comprendre comment des molécules (protéines, ligands ou ADN/ARN) se reconnaissent et s'arriment en complexe supramoléculaire. Le phénomène de la reconnaissance (ou *docking*) contrôle presque tous les processus biologiques, *e.g.*, la signalisation cellulaire, l'activation de métabolisme ou la régulation de transcription. Les données expérimentales décrivant de tels phénomènes au niveau atomique restent encore très limités. L'avènement de l'informatique a permis à de nombreux chercheurs de proposer des algorithmes de *docking*, de plus en plus optimisés mais sans jamais parvenir à obtenir une solution robuste et fiable dans un temps raisonnable.

Actuellement, les méthodes de docking combinent les calculs automatiques, prenant en compte les paramètres structuraux (topologiques) ainsi qu'énergétiques (physico-chimiques) des protéines, et des outils de visualisation moléculaire permettant d'évaluer les résultats numériques obtenus. La phase des calculs automatique est coûteuse en temps, et fournit un grand nombre de solutions (poses) potentielles difficilement discriminables sur la base des paramètres évalués (scores). Par conséquent, une phase d'analyse visuelle par des experts est nécessaire afin d'obtenir un résultat pertinent. Néanmoins cette analyse est très lourde en terme de quantité d'information qu'il faut prendre en compte simultanément (manipulation d'objet 3D, caractéristiques physico-chimiques, données biologiques, flexibilité, plasticité, dynamique, etc.). Pour répondre à ces problématiques, les scientifiques ont combiné l'intelligence de l'humain avec la puissance de traitement des algorithmes, introduisant la réalité virtuelle pour accéder la manipulation des molécules numériques avec l'aide de logiciels de visualisation, de moteurs de simulations ou encore de périphériques d'interactions tangibles et sensoriels.

Positionnement par rapport à l'état de l'art et à la concurrence nationale et internationale. L'idée d'immerger un humain au sein du processus de docking moléculaire, apparu en 1967 dans le projet GROPE [1], a évolué vers la formulation du concept de l'intervention d'un expert en cours de processus de recherche par l'immersion dans de l'environnement de réalité virtuelle [2]. Avec l'immersion dans un environnement virtuel, le problème de la représentation des molécules se pose rapidement. Plusieurs plateformes – VIEW [3], VMD [4] et PYMOL [5] – ayant différentes possibilités de rendus graphiques pour représenter des molécules ont été développées. Cependant, cette mode de visualisation adaptée pour l'état statique, ne permet pas de présenter la dynamique moléculaire (DM). Pour visualiser des trajectoires DM, un outil [6], puis un autre, développé comme une visualisation en temps-réel [7] de la dynamique d'une molécule générée par GROMACS [8], ont été proposée. Enfin, une visualisation multimodale avec la combinaison des **retours visuels et haptiques** pour percevoir les champs de force d'une molécule a été développé [9]. Le projet GROPEHaptic, suivi de GROPE, a rendu l'utilisation de la modalité haptique permettant la manipulation avec les molécules [10]. Les plateformes immersives modulables (*e.g.*,

HIMM, *Highly Immersive Molecular Modeling* [11]) permettent de connecter les interfaces haptiques pour la modélisation moléculaire. En tenant compte de la flexibilité des molécules, les besoins d'étude d'interaction se sont affinés en cherchant à modifier la position des atomes dans une molécule. Un simple modèle masse-ressort [12] permettant une déformation d'un groupe des atomes de manière locale, a été modifié par l'introduction des modèles d'interactions haptiques sur l'approximation du champ de force pour une bonne stabilité du retour haptique [13].

Ces différents développements ont ensuite permis aux chercheurs de revenir sur leur problématique du docking moléculaire (*e.g.* STALK [14]). La communauté dit 'haptique' commence à s'intéresser aussi à cette problématique [15] proposant, par exemple, une interface haptique avec cinq/six degrés de liberté (DDL) afin de manipuler et d'interagir en temps-réel avec des molécules durant un processus de docking moléculaire [16, 17, 18]. Plus récemment, deux approches différentes ont permis d'aboutir des plateformes de manipulation haptiques avec de molécules par un moteur de simulation en temps-réel. D'un côté, Redon [19] a développé des algorithmes pour la simulation en temps-réel de corps articulés avec un grand nombre de DDL. À partir de ce travail, il créé un moteur de simulation MD permettant d'obtenir des simulations en temps-réel [20], utilisable pour la manipulation haptique [21]. En parallèle, Delalande [22] a proposé un outil permettant d'obtenir des simulations moléculaires en temps-réel et utiliser cette plateforme pour la manipulation haptique en temps-réel de molécules déformables au niveau atomique. En fournissant tous ces outils de visualisation et d'interaction avec des environnements moléculaires virtuels, les chercheurs peuvent à présent interagir en temps-réel avec des molécules [24]. Cependant, la complexité du problème de docking moléculaire est suffisamment importante pour appeler la présence de plusieurs collaborateurs au sein de l'environnement de travail ; on parle de travail collaboratif en présentiel ou à distance.

Objectifs scientifiques, défis et enjeux, résultats attendus du projet. Au sein de CMLA (ENS Cachan), nous étudions les protéines impliqués dans les différents processus – activation/désactivation, association/dissociation, ouverture/fermeture de canaux ionique, transmission du signal. Un exemple de ces processus est présenté dans notre film, illustrant l'activation du récepteur tyrosine kinase KIT et ses voies de signalisation dans le contexte des récepteurs native et muté (<http://www.cmla.ens-cachan.fr/>). Les protéines, grâce à leurs plasticités conformationnelles, transitent d'un état vers un autre, permettant d'effectuer leurs fonctions biologiques. Ces transitions ont induites par les effecteurs de différents types (ADN/protéine/ligand/inhibiteur/...) qui stimulent le changement d'un état initial de la protéine (une forme non-liée ou inactivé) à l'état fonctionnel (une forme lié avec un effecteur ou activé), ou la stabilisation d'une protéine dans une conformation figée par un inhibiteur, évitant des fonctions de protéine non désirables (**Fig. 1**). La majorité de ces processus est finalisé par l'assemblage macromoléculaire – une formation des oligomères (dimères, tétramères, ...) fonctionnelles ou de complexes des hétéroprotéines. La modélisation des inhibiteurs bloquent l'association des protéines et par conséquence, modulant des fonctions protéiques, représente l'objectives principales de l'équipe – partenaire de BIOCIS, Faculté de Pharmacie Université (Paris Sud).

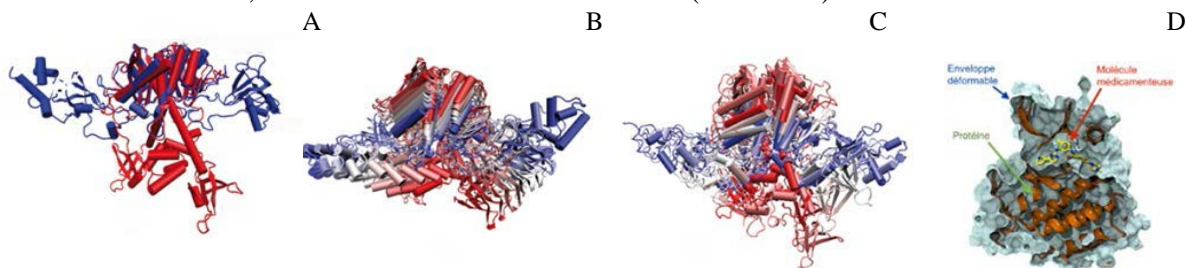


Fig. 1. Plasticité conformationnelle des protéines illustrée par l'évolution de la conformation dynamique de l'intégrase du VIH-1 (A-C). Passage d'un état initial (en rouge) à l'état final (en bleu) sous l'influence de l'ADN virale. Conformation figée d'un récepteur de tyrosine kinase (KIT) stabilisée par la molécule inhibitrice (imatinib) (D).

Malgré de nombreuses études, les algorithmes de docking entre des protéines (simulation de

l'assemblage moléculaire), restent peu efficaces, à la différence des méthodes de docking entre de petits ligands et leurs récepteurs, dont les algorithmes sont désormais performants à la fois du point de vue du temps de calcul et de la fonction mesurant la qualité des complexes générés.

Donc, l'objectif principale consiste le développement de nouvelles méthodes de manipulation multimodales des molécules biologiques permettant de simuler leurs assemblage et la modulation de cette assemblage par les petites molécules inhibitrices/modulatrices. La première nouveauté de cette méthode est liée avec la considération des objets 'dynamiques' ayant une plasticité conformationnelle. Le développement et l'évolution de nouveaux modèles d'interactions tangibles associées à des interfaces sensorielles – à retour d'efforts – la deuxième nouveauté, seront très avantageux pour la simulation et la description des processus complexes. La nouvelle méthode devra constituer pour le chercheur une porte d'entrée dans l'espace théorique d'une simulation moléculaire du système qu'il étudie, en lui permettant l'utilisation de ses sens (vision, audition, toucher).

Nous proposons dans le projet REVIDYM de **développer un outil** - logiciel de réalité virtuelle et collaboratifs entre les experts, permettant (1) d'identifier les modes d'assemblage les plus pertinents entre (i) une protéine et un ligand ou (ii) plusieurs entités protéiques ; (2) de les manipuler interactivement et d'analyser les interfaces ligand-protéine ou protéine-protéine ainsi créées, (3) de procéder à des calculs élaborés de dynamique moléculaire pour les solutions les plus pertinentes. Dans ce contexte et pour atteindre des fréquences de rafraîchissement nécessaires à certains canaux sensori-moteurs durant le rendu haptique (>1KHz), il faudra implémenter de nouvelles approches interactives à l'aide de processeurs dédiés (cluster CPU/GPU, grilles de calcul). Le projet va impliquer le développement de **logiciel(s) haptique le(s) plus avancé(s)** pour le docking. Ce logiciel sera destiné à ceux qui travaillent dans les industries pharmaceutiques pour la conception de médicaments assistée par ordinateur.

Moyens, outils. Le projet évoluera au sein de la plateforme de réalité virtuelle de l'École Normale Supérieure de Cachan nommée SHIVA, (**SH**ared **I**nteraction & **V**isualization Area) [25], l'une des composantes du projet DIGISCOPE (EquipEx ANR-EQPX-10-26-1) - un dispositif de moyens de visualisation et d'interaction installés sur plusieurs sites de l'Université Paris-Saclay pour ambition de créer un réseau collaboratif d'équipements de visualisation volontairement hétérogènes. Une table interactive et tactile, en cours d'installation, permet à réaliser l'interface tangible et l'environnement multi-tasks de multi-utilisateurs dans le cadre de SHIVA. Le serveur hybride (GPU, CPU) local du SHIVA sera interfacé avec le cluster hybride TopDyn, contenant GROMACS, logiciel de simulation de DM.

Résultats préliminaires. Le projet REVIDYM s'appuiera sur nos recherches précédentes dans ce domaine et qui a donné lieu à de nouvelles méthodes réalisé sous forme d'un package logiciel nommé MONETA (**MO**dular **NE**Twork **A**nalysis) [26, 27], permettant à l'utilisateur d'explorer une simulation dynamique des molécules pour localiser et 'visualiser' en 2D et 3D la transmission d'informations à travers le réseau de résidus d'une protéine et/ou des complexes moléculaires [28-30]. L'originalité de MONETA réside dans la prise en compte de la description duale des protéines – la conformation globale et les fluctuations atomiques locales. Nous avons également développé une autre nouvelle méthode – PFD (**P**incipal **F**eature **D**ecomposition) [31], permettant (i) de décomposer les mouvements globaux et locaux et (ii) de localiser les fragments moléculaires présentant les mouvements locaux spécifiques [26, 31]. Sur l'axe d'évolution de méthodes de réalité virtuelle dans l'environnement de SHIVA, nous avons fait un des premiers pas. En cours de 2015, un system de docking interactif dont un nouveau logiciel de visualisation (UnityMol), et les interfaces entre différents composants (2 bras Phaantom Omni, chacun ayant 3 degrés de liberté, UnityMol, serveur hybride CPU/GPU TopDyn, SHIVA) ont été désignés et réalisés en toute première version (**Fig. 2**) [32].

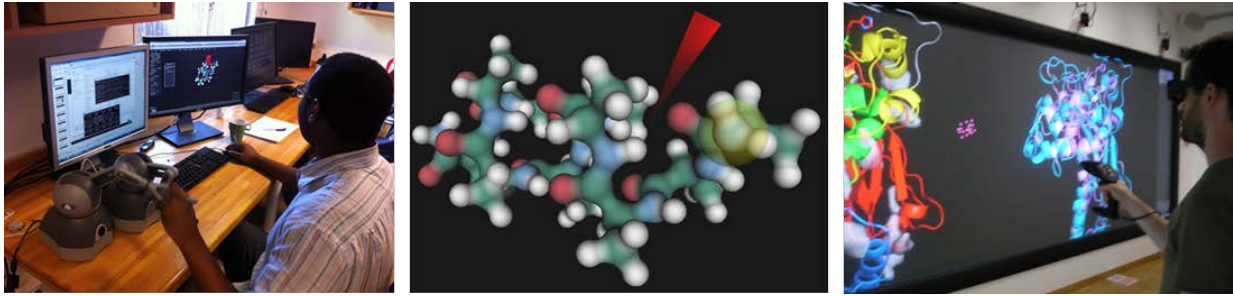


Fig. 2. Développement d'interactive 'touch' d'une molécule via le bras haptique chez BiMoDyM. De gauche à droite : S. DRAME (étudiant de l'ENSIIE, Evry) est en cours de réalisation du projet REVIDYD pendant son stage à l'ENS Cachan en 2015; une molécule touchée par les bras haptiques ; F. LANGENFELD (doctorant en thèse 2012-2015) analyse STAT5 en utilisant environnement SHIVA.

Cette année nous voulons premièrement tester et valider des nouvelles outils selon des axes suivantes : (i) étude qualitative de performance – seuil de discrimination, nombres d'erreurs, durée de processus ; (ii) optimisation des configurations pour favoriser et améliorer la communication entre différents composants et la coordination haptique ; (iii) approbation/application du système aux molécules d'intérêt clinique ; (iv) confrontation des résultats obtenus par le docking haptique et le docking classique.

Concernant les applications, (axe iii), les outils seront utilisés dans un projet de conception *in silico* de molécules peptidomimétiques inhibant la formation d'oligomères (penta- ou heptamère) du peptide amyloïde beta ($A\beta$), impliqué dans la maladie d'Alzheimer. L'une des étapes importantes de ce travail consiste à prédire le mode de liaison de ces molécules inhibitrices sur des oligomères d' $A\beta$ étudiés par l'équipe du Pr. Tâp Ha-Duong (BioCIS). Ces peptidomimétiques étant d'assez grande taille (100-200 atomes) et très flexible, les calculs de docking classiques de ces ligands sur les cibles biologiques sont entachés d'une grande incertitude. Dans ce contexte, les méthodes de docking et de simulation haptiques constituent une approche alternative pouvant confirmer ou infirmer les premiers résultats obtenus par docking classique.

Plus tard, nous envisageons une évolution du système, en particulier, l'utilisation du GPU pour calcul des différents éléments liés au module haptique et au module graphique pour réduire la latence dans l'optique de l'utilisation d'un dispositif à 6 degrés (DDL) de liberté et inclure des outils de diagnostic.

Le développement de nouveaux outils/logiciels permettant le docking des objets biologiques en utilisant des approches immersives et interactives (visualisation, immersion, interaction collaboratif ou multi-dispositif) sera également un élément crucial dans l'évolution de SHIVA et son articulation avec la recherche dans différents domaines ainsi que la formation des étudiants de profils pluridisciplinaires (mathématiciens, physiciens, cliniciens, biologistes, chimistes, etc.).

Originalité du projet

La première notion relative d'originalité/nouveauté du projet est liée à la considération des objets 'dynamiques' ayant une plasticité conformationnelle. Le deuxième aspect d'originalité est basé sur l'objet d'étude – la protéine amyloïde beta, néfaste pour le système nerveux, associée avec la maladie d'Alzheimer. La description de l'association des $A\beta$ aux oligomères par deux approches conceptuellement différentes – par docking classique d'une part et par docking haptique d'autre part, pourra produire des résultats interprétables avec plus de certitude. Enfin, l'originalité du projet vient de la réunion d'expertises très différentes, permettant d'aborder un problème sophistiqué - le développement de l'environnement de visualisation immersif couplé à des dispositifs à retour d'effort – bras haptiques – permet la manipulation et l'exploration intuitive des objets biologiques complexes et l'analyse de données massives représentant la simulation de leurs dynamiques à l'échelle atomique.

Valeur ajoutée des différents partenaires à la réalisation du projet (1/2p)

Physiquement, le projet **REVIDYM** est basé sur la plate-forme immersive SHIVA de l'ENS Cachan (CMLA) et sur le sujet du pôle d'excellence LERMIT (BIOSYS). Par conséquent, ce projet bénéficie d'importants moyens, tant humains que matériels (cluster hybride de calcul, serveur de stockage, nombreux PC, environnement immersif de visualisation SHIVA) et le savoir-faire original de chaque partenaire (et de chaque membre d'un laboratoire-partenaire). Dans ce contexte, l'interaction avec les chercheurs du CMLA, F. de VUYST et A. KANDIRA, spécialisés en simulation interactive et visualisation, permet d'assumer le développement de nouveaux outils indispensables en biologie. BiMoDyM (L. TCHERTANOV), étudiant les aspects dynamiques des protéines, est motivé par le développement de nouvelles méthodes permettant de simuler les interactions des objets 'dynamiques' ayant une plasticité conformationnelle. BIOCYS bénéficie du contexte de recherche sur les sites allostériques des protéines, mené par BiMoDyM, et de leur exploration en vue du développement de nouvelles molécules médicamenteuses. Le CMLA (F. de VUYST) est notamment reconnu pour ses activités de recherche autour des méthodes numériques de discrétisation des équations aux dérivées partielles adaptées à l'accélération sur GPU (le CMLA est labélisé *CUDA Research Center*).

Les résultats de ces travaux seront résumés et publiés dans des articles communs. Dans le projet seront associés les étudiants en Master (co-encadrés au sein de CMLA), et en Thèse des équipes-partenaires.

– Bibliographie

- [1] Batter et al. (1972). GROPE-1: a computer display to the sense of feel. *Int. Fed. Information Processing*. North-Holland, pp 759–763.
- [2] Grünwald (2008). Human haptic perception: basics and applications. Springer. isbn: 978-3764376116.
- [3] Bergman et al. (1993). VIEW-an exploratory molecular visualization system with user-definable interaction sequences. *Conference on Computer graphics and interactive techniques*. SIGGRAPH. Anaheim, USA:ACM, pp 117–126.
- [4] Humphrey et al. (1996). vmd: Visual Molecular Dynamics. *J. Mol. Graphics* 14.1, pp 33–38. <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>
- [5] DeLano et al. (2002). The PyMOL molecular graphics system. <http://www.pymol.org>
- [6] Huitemaet et al. (2000). Interactive visualization of protein dynamics. *Proceedings of the 11th IEEE Visualization Conference*. VIS. SaltLake city, USA:IEEE Computer Society, pp 465–468.
- [7] Klosowski et al. (2002). Deep View: high-resolution reality. *IEEE Computer Graphics and Applications* 22.3, pp 12–15.
- [8] Hess et al. (2008). GROMACS 4: algorithms for highly efficient, load-balanced, and scalable molecular simulation. *J. chem.theory & computation*, pp 435–447.
- [9] Křenek et al. (1999). Haptic visualization of molecular model. *Int. Conf. Comp. Graph., Visualization & Computer Vision*, pp 133–139.
- [10] Brooks Jr. et al. (1990). Haptic displays for scientific visualization. *Proceedings of the 17th annual conference on Computer graphics and interactive techniques*. Dallas, Texas, États-Unis:ACM, pp 177–185.
- [11] Drees et al. (1996). Highly Immersive Molecular Modeling (HIMM): an architecture for the integration of molecular modeling and virtual reality. *German Conference on Bioinformatics*, pp 190–192.
- [12] Haan et al. (2002). Towards intuitive exploration tools for data visualization in VR. *Proceedings of the ACM symposium on Virtual reality software and technology*. VRST. Hong-Kong, China:ACM, pp 105–112.
- [13] Lee et al. (2004). Smoothing haptic interaction using molecular force calculations. *CAD* 36.1, pp 75–90.
- [14] Levine et al. (1997). STALK :an interactive system for virtual molecular docking. *Computer in Sciences and Engineering*, pp 55–65.
- [15] Subaşı et al. (2006). A new approach to molecular docking in virtual environments with haptic feedback. *Eurohaptics*, pp 141–145.
- [16] Lai-Yuen et al. (2005). Computer-aided molecular design (CAMD) with force-torque feedback. *Proceedings of the 9th International Conference on CAD&CG*. CAD-CG. Washington, District of Columbia, États-Unis: IEEE Computer Society, pp 199–204.
- [17] Daunay et al. (2007). DoF haptic feedback for molecular docking using wave variables. *IEEE International Conference on Robotics and Automation*. ICRA, pp 840–845.
- [18] Houet et al. (2010). Haptic rendering algorithm for biomolecular docking with torque force. *Proceedings of the 2010 International Conference on Cyberworlds*. CW. Washington, USA:IEEE Computer Society, pp 25–31.
- [19] Redon et al. (2005). Adaptive dynamics of articulated bodies. *SIGGRAPH* 24.3, pp 936–945.
- [20] Rossi et al. (2007). Adaptive torsion-angle quasistatics: a general simulation method with applications to protein structure analysis and design. *Bioinformatics* 23.13, pp 408–417.
- [21] Bolopion et al. (2009). Haptic feedback for molecular simulation. *Proceedings of IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems*. Saint-Louis, Missouri, USA, pp 237–242.
- [22] Delalande et al. (2009). Complex molecular assemblies at hand via interactive simulations. *J. Comp.Chem.*, pp 2375–2387.
- [23] Delalande et al. Multi-resolution approach for interactively locating functionally linked ion binding sites by steering small molecules into electrostatic potential maps using a haptic device. *Pacific Symposium on Biocomputing*, pp 205–215.
- [24] Stone et al. (2010). Immersive molecular visualization and interactive modeling with commodity hardware. In *Advances in Visual Computing*. T.6454. Lecture Notes in Computer Science. Urbana-Champaign, États-Unis: Springer Berlin / Heidelberg, pp. 382–393.
- [25] De Vuyst et al. (2014). L'ENS Cachan voit grand avec le mur d'image SHIVA. *HPC Today*, 26 sept. 2014.
- [26] Allain et al. (2014). Allosteric Pathway Identification through Network Analysis from Molecular Dynamics Simulations to Interactive 2D and 3D Graphs. *Faraday Disc.*, DOI: 10.1039/C4FD00024B. 169, 303-321
- [27] Tchertanov et al. (2014). Certificat délivré par Agence pour la Protection des Programmes. Inter Deposit Digital Number IDDN.FR.001.020012.000.S.P.2014.000.31235. MODular NETwork Analysis (MONETA) version 2.0.
- [28] Laine et al. (2012). Allosteric Communication across the Native and Mutated KIT Receptor Tyrosine Kinase. *PLoS Comput Biol*. 8(8):e1002661. doi:10.1371/journal.pcbi.1002661.
- [29] Da Silva Figueiredo Celestino Gomes et al. (2014). Differential effects of CSF-1R D802V and KIT D816V homologous mutations on receptor tertiary structure and allosteric communication. *PLOS ONE*; doi: 10.1371/journal.pone. 0097519.
- [30] Chauvot de Beauchêne et al. (2014). Oncogenic mutations of KIT receptor differentially modulate tyrosine kinase activity and drug

susceptibility. *PLOS Comput. Biol.* 10(7):e1003749. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003749.

[31] Langenfeld F., Guarracino Y., Arock M., Trouvé and Tchertanov L. (2015). How intrinsic molecular dynamics controls intramolecular communication in Signal Transducers and Activators of Transcription Factor STAT5. *PLOS ONE*. 2015 Dec 30;10(12):e0145142. doi: 10.1371/journal.pone.0145142.

[32] Drame (2015). Docking haptique moléculaire pour la réalité virtuelle. Rapport de stage fin d'étude.

Publication du projet scientifique sur site web Farman

Acceptez-vous la publication de ce projet scientifique sur le site web Farman ? **OUI**