

PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2014 – 2015

A envoyer à Mme Pr Camproux :
anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr

Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise: Yves Mechulam

Affiliation administrative (CNRS, INSERM,...) et Numéro d'affiliation de l'unité :

UMR Ecole Polytechnique/CNRS 7654

Adresse précise du Laboratoire :

Laboratoire de Biochimie, Ecole Polytechnique, 91128 Palaiseau Cedex

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) :

E-mail :

Nom du Responsable du stage : Thomas Gaillard

Téléphone : **01 69 33 48 62**

Fax : **01 69 33 49 09**

E-mail : thomas.gaillard@polytechnique.edu

HDR : non

Ecole doctorale de rattachement :

Spécialité du stage : Recherche ☒

Professionnel ☐

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet :

design computationnel de peptides, mécanique moléculaire, MHC

Titre du stage :

Prédiction de ligands peptidiques du complexe majeur d'histocompatibilité par design computationnel de protéines.

Ce sujet constitue-t-il un premier pas vers un travail de thèse : Non

Description du sujet (quelques lignes):

Le laboratoire travaille depuis plusieurs années sur le design computationnel de protéines [1-10]. La méthode employée se fonde sur un modèle atomique de la structure de la protéine et sur une fonction d'énergie de mécanique moléculaire. Un élément important est le traitement du solvant, représenté comme un continuum diélectrique à l'aide d'un terme de Generalized-Born, complété par un terme surfacique. L'implémentation logicielle s'appuie en partie sur le logiciel de modélisation moléculaire XPLOR. Ce logiciel a été porté sur une plateforme de calcul distribué volontaire, construite avec la bibliothèque libre BOINC. La plateforme a été déployée chez plus de 20000 volontaires dans 150 pays. La méthode d'évolution dirigée du laboratoire a déjà été appliquée à la modification de la spécificité de l'AsnRS, pour favoriser la fixation d'Asp à la place du substrat naturel Asn [5,7], ainsi qu'à la reconnaissance de pli [4,6]. D'autres applications sont en cours.

Le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) joue un rôle essentiel dans la réponse immunitaire adaptative. Le MHC a en effet pour fonction de présenter à l'extérieur des fragments de protéines issus de l'intérieur de la cellule. Les fragments de protéines pathogènes sont ensuite reconnus par les lymphocytes T cytotoxiques, qui déclenchent l'élimination de la cellule infectée. Prédire la possibilité pour un peptide de se lier au MHC, et donc son caractère immunogène, présente un grand intérêt thérapeutique, en particulier dans la conception de vaccins contre des agents infectieux ou le cancer.

En utilisant notre procédure de design computationnel de protéines, le stagiaire optimisera la séquence du ligand peptidique pour plusieurs protéines MHC. Les prédictions seront comparées aux séquences et affinités expérimentales. Le stagiaire pourra également être amené à contribuer aux développements méthodologiques.

[1] Computational sidechain placement and protein mutagenesis with implicit solvent models.

A. Lopes, A. Alexandrov, C. Bathelt, G. Archontis, T. Simonson

Proteins (2007), 67, 853-867.

[2] Testing the Coulomb/Accessible Surface Area solvent model for protein stability, ligand binding, and protein design.

M. Schmidt am Busch, A. Lopes, N. Amara, C. Bathelt, T. Simonson

BMC Bioinformatics (2008), 9, 148.

[3] Computational protein design: software implementation, parameter optimization, and performance of a simple model.

M. Schmidt am Busch, A. Lopes, D. Mignon, T. Simonson

J. Comput. Chem. (2008), 29, 1092-1102.

[4] Computational protein design as a tool for fold recognition.

M. Schmidt am Busch, D. Mignon, T. Simonson

Proteins (2009), 77, 139-158.

[5] Computational design of protein-ligand binding: modifying the specificity of asparaginyl-tRNA synthetase.

A. Lopes, M. Schmidt am Busch, T. Simonson

J. Comput. Chem. (2010), 31, 1273-1286.

[6] Computational protein design: validation and possible relevance as a tool for homology searching and fold recognition.

M. Schmidt am Busch, A. Sedano, T. Simonson

PLOS One (2010), 5, e10410.

[7] Computational protein design with a generalized Born solvent model: application to Asparaginyl-tRNA synthetase.

S. Polydorides, N. Amara, C. Aubard, P. Plateau, T. Simonson, G. Archontis

Proteins (2011), 79, 3448-3468.

[8] The Inverse Protein Folding Problem: Protein Design and Structure Prediction in the Genomic Era.

M. Schmidt am Busch, A. Lopes, D. Mignon, T. Gaillard, T. Simonson

in J. Zeng, R. Zhang, H. Treutlein (Ed.), *Quantum Simulations of Materials and Biological Systems*.

Springer Verlag, New York, 2012.

[9] Computational Protein Design: The Proteus Software and Selected Applications.

T. Simonson, T. Gaillard, D. Mignon, M. Schmidt am Busch, A. Lopes, N. Amara, S. Polydorides, A. Sedano, K. Druart, G. Archontis

J. Comput. Chem. (2013), 34, 2472-2484.

[10] Pairwise Decomposition of an MMGBSA Energy Function for Computational Protein Design.

T. Gaillard, T. Simonson

J. Comput. Chem. (2014), 35, 1371-1387.