

Mécanismes physiques de la Communication Intramoléculaire dans les protéines, application à la Conception de Mutants Stables pour la Vaccinologie des Flavivirus

Contexte :

L'allostérie est un mécanisme biologique essentiel qui permet aux protéines de transmettre des informations structurales entre des sites fonctionnels distants au sein d'une même molécule. Ce mécanisme joue un rôle central dans la régulation de diverses fonctions biologiques et constitue une cible thérapeutique prometteuse. Bien que des progrès notables aient été réalisés dans la compréhension des mouvements conformationnels de grande amplitude au sein des protéines, les aspects plus nuancés de l'allostérie, notamment les changements conformationnels induits par la liaison de petits ligands, demeurent insuffisamment élucidés. Ces changements conformationnels peuvent survenir à des échelles de temps extrêmement courtes, de l'ordre de la picoseconde, ce qui les rend particulièrement adaptés pour une transmission d'information intramoléculaire rapide et efficace. Ce projet ambitionne de combler cette lacune en employant des méthodes physiques axées sur l'étude du transport et de la dissipation de l'énergie thermique pour décrypter les mécanismes fondamentaux de la communication intramoléculaire. Dans une seconde phase, nous envisageons d'appliquer ce cadre d'analyse à la protéine d'enveloppe des flavivirus, laquelle présente une conformation métastable sensible au pH environnemental. Cette protéine est dotée d'un mécanisme "spring-loaded" qui permet à la boucle de fusion de se déployer en réponse à un pH acide, induisant ainsi la fusion membranaire nécessaire à l'entrée virale. En collaboration avec le laboratoire de F. Rey à l'Institut Pasteur, nous identifierons les résidus clés impliqués dans cette métastabilité. L'objectif est de concevoir des mutants stables qui, tout en conservant leur capacité à déclencher une réponse immunitaire, seront non infectieux en raison de l'inhibition du mécanisme d'entrée virale. Cette étape est cruciale pour la conception d'immunogènes destinés à la prochaine génération de vaccins contre les flavivirus.

Objectifs Scientifiques :

1. **Étude des mécanismes physiques de l'Allostérie Protéique** : Utiliser des simulations numériques pour comprendre les mécanismes subtils de l'allostérie, notamment les changements conformationnels induits par la liaison de petits ligands. L'objectif est de suivre ces changements à des échelles de temps très rapides, de l'ordre de la picoseconde, pour comprendre leur rôle dans la transmission rapide et efficace de l'information intramoléculaire.
2. **Identification des Résidus Clés de la Métastabilité des Flavivirus** : En collaboration avec le laboratoire de F. Rey à l'Institut Pasteur, identifier les résidus protéiques qui contribuent à la métastabilité de la protéine d'enveloppe des flavivirus. Cette étape est cruciale pour comprendre comment les changements de pH environnemental déclenchent la fusion membranaire.
3. **Conception de Mutants Stables** : À partir des résidus identifiés, concevoir des mutants de la protéine d'enveloppe qui sont stables tout en conservant l'antigénicité de la protéine originale. Ces mutants serviront de base pour le développement de nouveaux immunogènes.
4. **Validation Expérimentale** : Valider les résultats des simulations numériques et des mutants conçus par des expériences en laboratoire.

Méthodologie :

- **Modélisation de l'Enveloppe par Réseau Élastique** :

La première étape de notre méthodologie consiste à modéliser l'enveloppe protéique des flavivirus en utilisant des modèles de réseau élastique. Cette approche nous permettra d'identifier les modes normaux de vibration et de comprendre les premiers mécanismes de communication intramoléculaire au sein d'un modèle d'enveloppe membranaire.

Sujet de Stage avec poursuite en thèse

- **Simulation en Tout-Atomes avec la Dynamique Moléculaire (DM) :**

Une fois les méthodes validées sur des systèmes plus simples, nous passerons à des simulations en tout-atomes en utilisant la dynamique moléculaire pour étudier les changements conformationnels et les interactions moléculaires en détail.

- **Analyse des Flux de Chaleur via la Physique Statistique :**

En utilisant des méthodes de physique statistique, nous calculerons les flux de chaleur et leur évolution en fonction des modifications du pH environnemental. Cette analyse permettra de comprendre comment les changements de pH affectent la dynamique énergétique de la protéine.

- **Cartographie Énergétique et Proposition de Mutations :**

Les résultats de l'analyse des flux de chaleur seront utilisés pour établir une cartographie énergétique de la protéine d'enveloppe. Cette cartographie nous permettra de comprendre comment la membrane est énergétiquement sollicitée et quels sont les résidus clés qui pourraient être mutés pour stabiliser la boucle de fusion.

Collaboration :

Ce projet de recherche est le fruit d'une collaboration interdisciplinaire. D'une part, Yann Chalopin, chercheur en physique à l'École CentraleSupélec, spécialisé dans l'application de méthodes physiques pour l'étude des systèmes biologiques, notamment dans le domaine de l'allostérie et de la communication intramoléculaire. D'autre part, Félix Rey, chercheur éminent à l'Institut Pasteur, expert en virologie moléculaire et en particulier dans la structure et la fonction des protéines d'enveloppe des flavivirus.

Profil du Candidat :

- Master en physique, biophysique.
- Compétences solides en programmation (Python, C++, CUDA)
- Expérience en dynamique moléculaire et/ou physique statistique

Contact :

Yann Chalopin, Chargé de recherche au CNRS au laboratoire SPMS, yann.chalopin@centralesupelec.fr