

Article 6 : Signalement de la thèse en préparation

La thèse en préparation est signalée, en français et en anglais sur le portail national www.theses.fr avec les informations suivantes, qui sont révisables au besoin, au minimum sur une base annuelle :

Titre, résumé et mots clés du sujet du projet doctoral en français :

Titre : Computational protein design: un outil pour l'ingénierie des protéines et la biologie synthétique

Résumé : Computational protein design (CPD): un outil pour l'ingénierie des protéines et la biologie synthétique.

La CPD est un domaine stratégique pour la biotechnologie et de la biologie synthétique. Nous avons développé et validé expérimentalement une boîte à outils complète, incluant un système unique de calcul distribué, Proteins@Home. La méthode et les outils ont été utilisés pour la conception par le calcul d'environ 100 protéines, dont plusieurs sont produites et testées expérimentalement.

Le projet de thèse va dans deux directions. Tout d'abord, de nouvelles améliorations de la méthode seront implémentées et testées. Il s'agira notamment de traitements plus sophistiqués du solvant aqueux qui entoure la protéine, ainsi que des modèles améliorés de l'état non plié de la protéine (qui doit être modélisé si l'on veut sélectionner des protéines en fonction de leur stabilité ou énergie libre du pli). Compte tenu de l'état actuel de notre technologie, les améliorations qui peuvent être faites sur un cycle de doctorat devraient nous donner une méthode qui est vraiment l'état de l'art et être compétitif par rapport aux meilleures méthodes concurrentes.

La seconde direction est de mener à bien un ensemble d'applications qui impliquent la création d'un ou plusieurs mini-protéines. Celles-ci correspondent au domaine catalytique d'une enzyme existante, qui est naturellement constituée de quatre domaines: l'enzyme tyrosyl-ARNt synthétase, qui contient deux copies de chacune de deux domaines distincts. La conception devrait conduire à une protéine monomérique mono-domaine.

Dans un stade ultérieur, le domaine sera créé en utilisant une bibliothèque réduite d'acides aminés, au lieu du répertoire naturel entier de 20 types d'acides aminés. En particulier, une variante de la protéine sera créée uniquement avec des acides aminés dits de "classe II"(qui se réfère à la subdivision bien connue des 20 types d'acides aminés en deux sous-classes de dix types chacune). Les mini-protéines conçues seront testées expérimentalement.

Le projet conduira donc à une boîte à outils améliorée pour l'ingénierie des protéines et la biologie synthétique, un domaine hautement stratégique, et fera preuve de sa puissance par la ré-ingénierie d'un élément important de la machinerie cellulaire pour la biosynthèse des protéines.

Mots-clés : dessin computationnel de protéine, prédiction de structure, domaine SH3, domaine PDZ