

Master 2 BI

# PROJET LONG

## RECONNAISSANCE DES *FLAVIVIRUS* PAR DES AFFIMERS

Auteur : Mohamed OUSSAREN

16 janvier 2023

# Plan

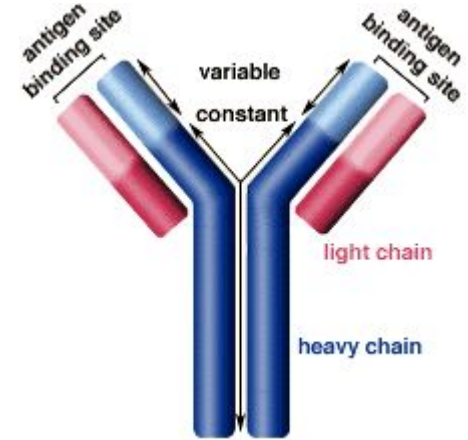
1. Contexte
2. Pipeline
3. Résultats
4. Conclusion

# *Flavivirus*, une famille de virus à ARN

- Impact sur le plan sanitaire et économique
- Différents types de maladies viraux [1]
- Pas de méthodes spécifiques et sensibles connues à ce jour
- Le système immunitaire seul contre tous

# Les anticorps, prometteurs contre les *Flavivirus*

- Des outils indispensables dans la recherche biomédicale
- Le développement de vaccins est essentiel
- Compromis par le phénomène de facilitation de l'infection par l'anticorps (ADE)



Identification de 2 anticorps qui se lient à la NSI avec un faible ADE [2]

# Les Affimers, une alternative aux anticorps

- Plus petits que les anticorps
- Plus facile dans la reproductibilité peu cher
- Moins complexe
- Des boucles stables utilisé pour la fixation



*Affimer K69*

# Objectif : Un programme automatisé

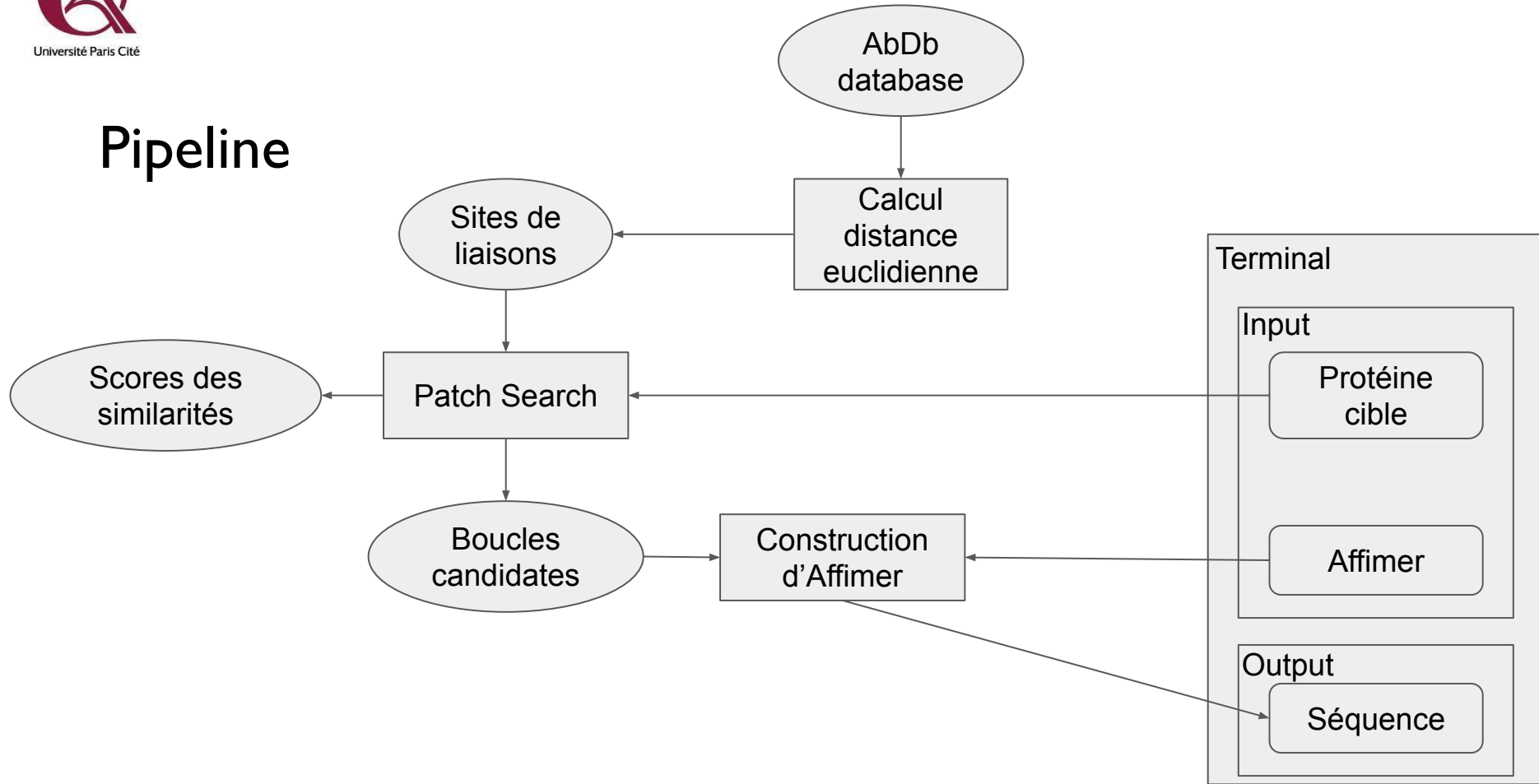
- Un programme alliant outils informatiques et bioinformatiques

Concevoir un affimer spécifique à un antigène donnée



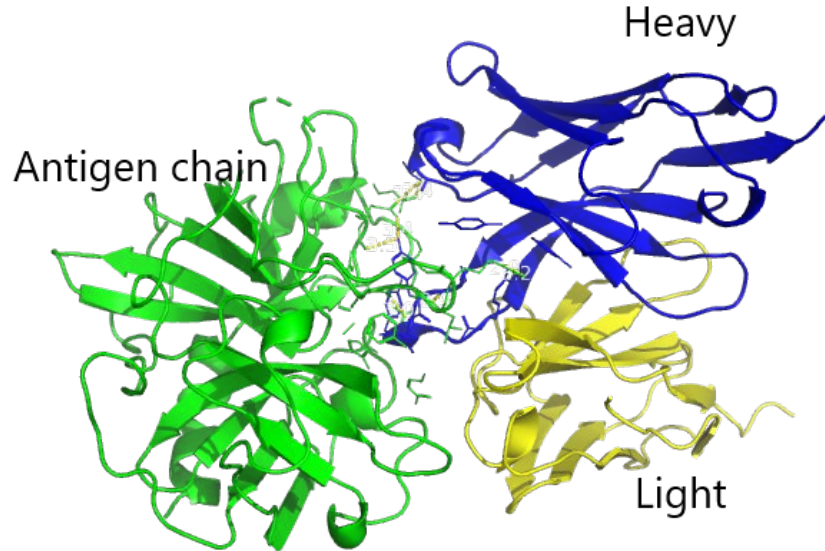
Pour cette exemple, nous nous focaliserons sur l’Affimer K69 et la protéine NSI

# Pipeline



## Résultats : Sites de liaisons

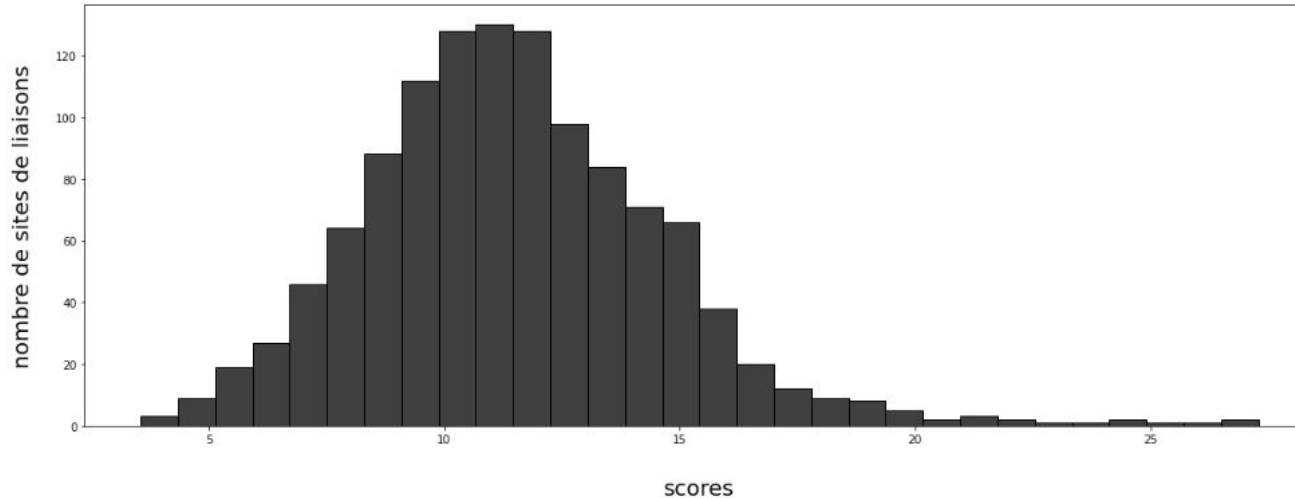
- Des PDB avec antigène et anticorps (H/L)
- Calcul de la distance euclidienne pour déterminer les résidus inclus dans les sites de liaisons



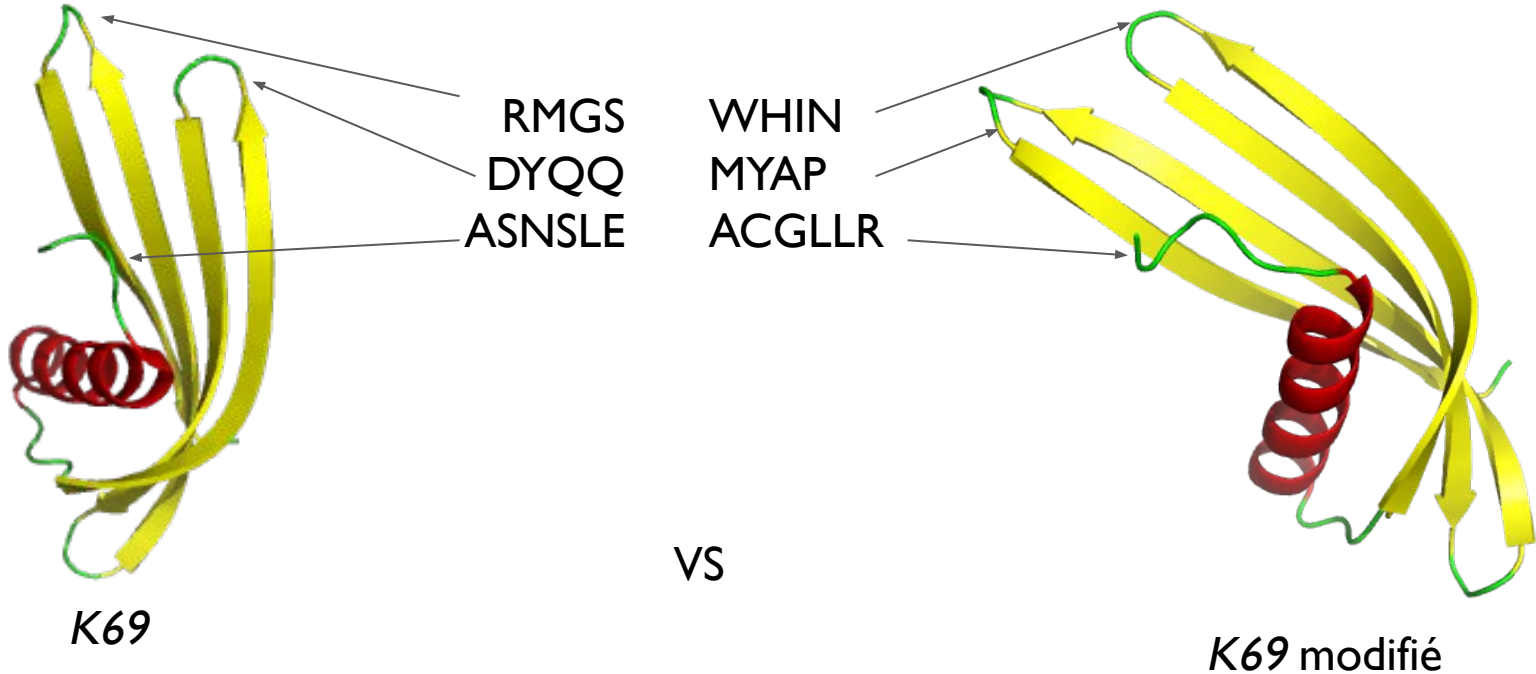


# Résultats : Patch Search

- Discriminer selon si des résidus d'un site de liaison s'alignent de manière similaire dans la NSI
- 1923 scores

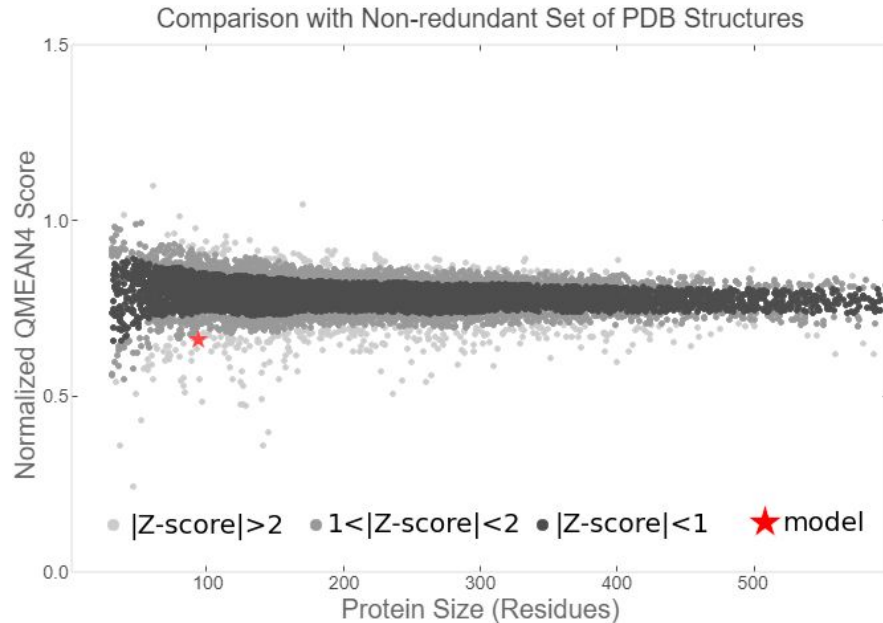


## Résultats : Conception Affimer



# Résultats : Conception Affimer

- QMean Z-score permettant de d'écrire l'aspect géométrique
- Z-Score compris entre 0 et 1 et 2



# Conclusion

- Les résultats sont encourageants mais nécessitent encore des ajustements.
- Les étapes suivantes consisterait à effectuer des simulations de dynamique moléculaire pour voir clairement les interactions
- Faire du docking et vérifier la stabilité électrostatique

# Références

- [1] Taylor, P.C., Adams, A.C., Hufford, M.M. et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol* 21, 382–393 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00542-x>
- [2] Modhiran N, Song H, Liu L, Bletchly C, Brillault L, Amarilla AA, Xu X, Qi J, Chai Y, Cheung STM, Traves R, Setoh YX, Bibby S, Scott CAP, Freney ME, Newton ND, Khromykh AA, Chappell KJ, Muller DA, Stacey KJ, Landsberg MJ, Shi Y, Gao GF, Young PR, Watterson D. A broadly protective antibody that targets the flavivirus NS1 protein. *Science*. 2021 Jan 8;371(6525):190-194. doi: 10.1126/science.abb9425. PMID: 33414219.