

**Master « Sciences, Technologie, Santé »**  
**Mention « In Silico Drug Design »**  
**2ème année**



**PROPOSITION DE STAGE**  
**Année Universitaire 2012 – 2013**

A envoyer à Mme Pr Camproux :  
[anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr](mailto:anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr)

**Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise:**

Affiliation administrative (CNRS, INSERM...) et Numéro d'affiliation de l'unité : UPMC, UMR 7590

Adresse précise du Laboratoire : campus Jussieu, Couloir 22-23 5ème étage

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

E-mail : [Chomilier@impmc.jussieu.fr](mailto:Chomilier@impmc.jussieu.fr)

---

**Nom du Responsable du stage :**

Téléphone : 01 44 27 50 79

Fax : 01 44 27 37 85

E-mail : [Chomilier@impmc.jussieu.fr](mailto:Chomilier@impmc.jussieu.fr)

HDR : oui

Ecole doctorale de rattachement : iViv

Spécialité du stage : Recherche  Professionnel

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

**Titre du stage : Vers l'automatisation de la prédiction de l'interactome**

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

---

**Description du sujet (quelques lignes):**

**Contexte**

A l'intérieur d'une cellule, les interactions entre protéines globulaires sont fréquentes, que ce soit de manière permanente pour former la structure quaternaire, ou transitoire pour le transport de différentes espèces chimiques, comme cela se produit dans le cas des voies de signalisation. L'ensemble des protéines en interaction dans une cellule constitue l'interactome, qui est difficile à déterminer expérimentalement de manière indiscutable.

**Objectif**

Nous souhaitons contribuer à la prédiction, à partir de leurs séquences, des interactions susceptibles de se produire entre deux protéines globulaires. D'un point de vue applicatif, nous porterons notre attention sur les séquences d'onco protéines mettant en jeu des mutations particulières, afin d'évaluer l'impact de ces mutations sur la capacité à former un complexe stable.

**Matériel et méthodes**

Nous allons utiliser des outils relevant du traitement du signal, avec le logiciel Mathematica. La première étape consiste à transformer une séquence en signal. Pour cela, on attribue à chaque acide aminé une valeur numérique représentant soit la densité électronique des électrons de valence délocalisés, soit une

échelle d'hydrophobie. La seconde étape est le calcul d'une fonction de corrélation entre les deux séquences ainsi codées. Si deux domaines globulaires interagissent, alors ils présentent dans leur densité électronique ou dans leur répartition d'hydrophobes des distributions qui sont susceptibles de s'apparenter. Cela se traduit par un pic important dans la fonction de corrélation. Nous avons établi cela sur un petit nombre de cas et cela a aussi été publié dans les travaux d'Irena Cosic (1-3). Par rapport à ces travaux nous pensons ajouter une information liée à des simulations que nous sommes capables de mener dans le groupe PSP (4) : la localisation d'acides aminés qui interagissent peu avec le reste de la protéine, car a priori situés sur la surface, ce que nous nommons les LIR (Least Interacting Residues). La fonction de corrélation sera calculée aussi en utilisant la transformation de Fourier discrète et la décomposition de la séquence en ondelettes. Cette dernière méthode permet de réduire la résolution de l'information et donc de mettre en évidence des ressemblances à plus gros grain que le niveau de la séquence.

### Résultats attendus

Il convient au cours de ce stage de valider le choix du meilleur codage (densité électronique ou échelle d'hydrophobie), sur une banque de séquences pour lesquelles il est établi que les domaines interagissent entre eux. On ne retiendra que les hétéro dimères afin de s'affranchir des problèmes d'auto corrélation que l'on aurait avec des homo dimères. La spécificité sera démontrée en prenant des chaînes qui n'interagissent pas entre elles. Des séquences pour lesquelles des mutations conduisent à des protéines où s'accomplit la modification de la chaîne de signalisation seront comparées aux séquences natives pour évaluer l'effet de ces mutations sur l'affinité d'interaction.

### Bibliographie

- 1 – Cosic I. 1994 Macromolecular bioactivity: is it resonant interaction between macromolecules? Theory and Applications. *IEEE transactions on Biomedical Engineering*. **4**: 1101-1114.
  - 2 - Cosic I, Pirogova E. 2007. Bioactive peptide design using the Resonant Recognition Model. *Nonlinear Biomedical Physics*. **1**:7
  - 3 - Hejase de Trad C , Fang Q , Cosic I. 2002. Protein sequence comparison based on the wavelet transform approach. *Protein Engineering*. **15**: 193-203.
  - 3 - Universal positions in globular proteins : observation to simulation. N. Papandreou, E. Eliopoulos, I Berezovsky, A. Lopes, E. Eliopoulos, J. Chomilier (2004). *Eur. J. Biochem*. **271** 4762-4768.
-