

7^{ème} Atelier de Modélisation des Molécules d'Intérêt Biologique (AMMIB) de l'Université Paris-Saclay

8 avril 2019

*Amphithéâtre de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles
Campus CNRS de Gif-sur-Yvette, avenue de la Terrasse, Bât. 27*

Sponsors

CECAM-FR-MOSER



Université Paris-Saclay



ICSN



PROGRAMME

9h30-9h40	Accueil et Introduction
9h40-10h10	L Chaput Modélisation et étude du complexe d'attaque membranaire
10h10-10h25	A Robert Generating force fields analytically with MDFT
10h25-10h40	JC Carvaillo Structuration du domaine C-terminal de la protéine Core du virus de l'hépatite B
10h40-11h00	Pause café
11h00-11h30	B Dudas Activation mechanism of autoinhibited RalF
11h30-11h45	C Fagnen Gating mechanism of a K ⁺ channel, experimental and theoretical studies
11h45-12h00	R Blot Comment détourner l'utilisation du docking de sa fonction première
12h00-12h05	Question sur le sens de la dynamique moléculaire
12h05-13h30	Déjeuner – restaurant du personnel, campus CNRS Gif-sur-Yvette
13h30-14h00	F André Evolution of plant CYP98A clade in <i>Brassicaceae</i> deciphered by homology modeling and docking methods
14h00-14h30	S Abel Insights into the solubilization characteristics of PAHs in surfactant micelles examined with explicit MD simulations
14h30-15h00	Y Boulard Importance des modifications post-translacionnelles pour les interactions entre les protéines et les surfaces minérales
15h00-15h20	Pause café
15h20-15h50	F Cailliez Transferts d'électrons ultra-rapides dans les cryptochromes/photolyases
15h50-16h20	V Opuu Computational design of proteins and protein-ligand bind with a physics-based energy function
16h20-17h00	Table ronde sur le sens de la dynamique moléculaire

MODÉLISATION ET ÉTUDE DU COMPLEXE D'ATTAQUE MEMBRANAIRE

L. Chaput^{1,2}, H. Debiec¹, P. Ronco¹ et B. I. Iorga²

- 1 Laboratoire « Des maladies rénales rares aux maladies fréquentes, remodelage et réparation », INSERM UMRS 1155, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20 - France
- 2 Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS UPR 2301, Avenue de la terrasse 91198 Gif sur Yvette cedex - France

Le complexe d'attaque membranaire (MAC) est un des moyens de défense du système immunitaire inné^[3] contre les hôtes pathogènes. L'assemblage du MAC^[2] est contrôlé par le système du complément. Son activation conduit à la formation d'un pore multiprotéique s'ancrant dans la membrane des cellules de l'hôte pathogène et entraînant la lyse cellulaire.

La modélisation par homologie d'un modèle tout-atome du MAC puis des trajectoires de dynamique moléculaire et une analyse du système ont permis de caractériser la nature des interactions entre les différentes protéines du système. Des sites d'intérêt pour le développement d'inhibiteur de l'assemblage du complexe ont été identifiés. Ces travaux ont permis l'identification de molécules actives par des approches de criblage virtuel basé sur la structure.

Des trajectoires de dynamique moléculaire gros-grain ont également permis de caractériser le mécanisme d'ancrage du MAC dans la membrane et la formation du pore.

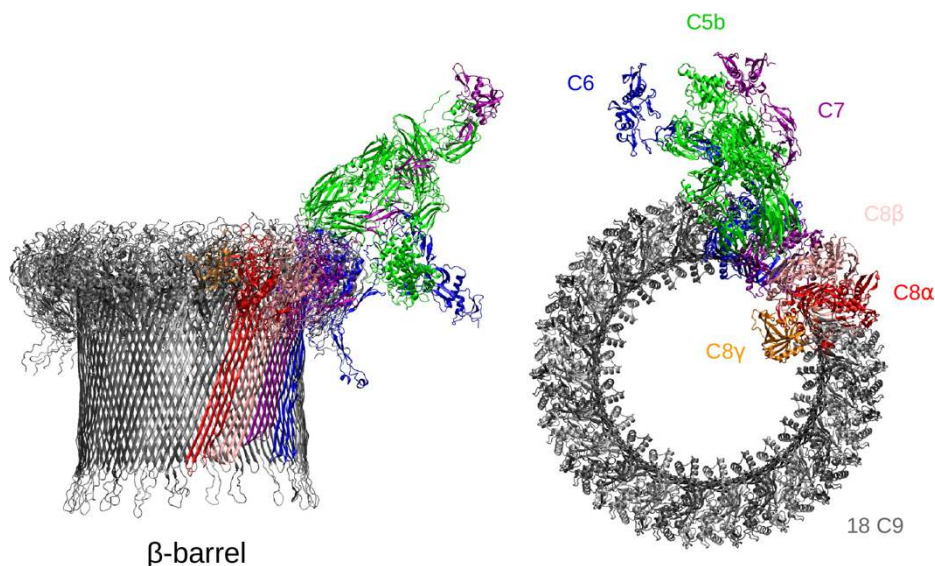


Figure 1. Construction tout-atome du complexe d'attaque membranaire (MAC).

References

1. CA. Tegla, C. Cudrici, et al. (2011). *Immunologic Research*. 51, 45–60.
2. C. Bayly-Jones, D. Bubeck, M. A. Dunstone (2017). *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 372.

GENERATING FORCE FIELDS ANALYTICALLY WITH MDFT

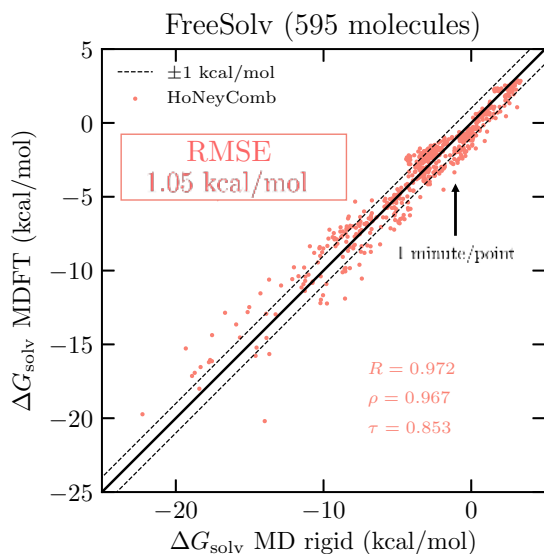
A. Robert¹, S. Luukkonen^{1,2} and M. Levesque¹

- 1 PASTEUR, Département de chimie, École normale supérieure, PSL University, Sorbonne Université, CNRS, 75005 Paris, France
- 2 Maison de la Simulation, USR 3441 CNRS-CEA-Université Paris-Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette, France

The pharmaceutical industry yearns for fast and accurate prediction of the binding free energies of small molecules with proteins. From a drug design point of view, this affinity has to be estimated taking into account the crucial contribution of the surrounding solvent. Due to the large number of solvent molecules near an interesting solute, treating them explicitly via *ab initio* simulations or classical molecular mechanics simulations is respectively prohibitive or cumbersome. On the other hand, implicit solvent models and scoring-based methods that ignore the molecular description of the solvent are computationally very attractive but they often deliver inaccurate results.

A valuable alternative in the screening stage of *in silico* drug discovery lies within a statistical description of a molecular solvent. The molecular density functional theory (MDFT) has recently shown to be win-win alternative as it can predict hydration free energies comparable to state-of-the-art molecular dynamics^[1] while being 3 to 5 orders of magnitude faster^[2].

I will present how MDFT, in the hyper-netted chain (HNC) approximation, can predict solvation free energies and water maps in minutes while still being systematically improvable: Different advancements have already been proposed, that rely for instance on machine learning or rigorous bridge functionals^[3]. I will propose another alternative which is a fitting scheme that rely on an analytical gradient expression of the MDFT functional with respect to the force field parameters. As a result, I will introduce HoNeyComb (HNCb) which is a transferable force field that systematically improves the results of MDFT on a large database.



References

- 1 S. Luukkonen, L. Belloni, D. Borgis, and M. Levesque (2018) *ArXiv:1806.03118*
- 2 L. Ding, M. Levesque, D. Borgis, and L. Belloni (2017) *The Journal of Chemical Physics* 147, no. 9
- 3 M. Levesque, R. Vuilleumier, and D. Borgis. (2012) *The Journal of Chemical Physics* 137, no. 3

STRUCTURATION DU DOMAINE C-TERMINAL DE LA PROTÉINE CORE DU VIRUS DE L'HÉPATITE B

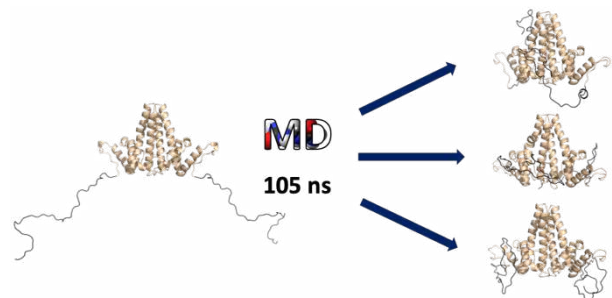
JC. Carvaillo¹, S. Bressanelli¹ and Y. Boulard¹

¹ Institut de Biologie Intégrative de la Cellule (I2BC), CEA, CNRS, Univ Paris Sud, Université Paris-Saclay, 91198 – Gif sur Yvette

La protéine Core du virus de l'hépatite B (VHB – 183 aa) est composée d'un domaine d'assemblage structure N-terminal (NTD, résidus 1-149) suivi d'un domaine désordonné d'interaction avec les acides nucléiques C-terminal (CTD, résidus 150-183). Le CTD est directement impliqué dans nombre d'étapes du cycle viral, comme l'encapsidation de l'ARN pré-génomique lors de l'assemblage de la capsid immature ou la transcription inverse qui suit, mais aussi le trafic de la nucléocapsid mature vers le noyau. Dans ces processus, l'activité du CTD est régulée par des phosphorylations spécifiques. Des structures cristallographiques du NTD sous forme assemblée en capsid vide montrent qu'en l'absence d'acide nucléique les résidus 1-140 sont organisés en un domaine composé d'hélices. Ainsi Core s'associe en dimères en formant une spicule composée d'un faisceau de quatre hélices, tandis que des contacts latéraux entre les autres hélices et boucles de la structure produisent les interactions entre dimères.

A partir des structures atomiques de NTD disponibles dans la PDB nous avons modélisé des dimères de Core complets (2 x 183 résidus comprenant les parties CTD), non phosphorylés ou triplement phosphorylés sur les sérines S155, S162 et S170. L'analyse des simulations de dynamique moléculaire de ces dimères de Core nous montre que les CTD, riches en résidus arginine, tendent à s'organiser en réalisant des contacts avec les régions électronégatives des NTD. La cartographie de ces interactions préférentielles localise les régions d'intérêts : (i) autour et/ou en dessous des hélices et boucles capable de former des contacts entre dimères (résidus 30-50 et résidus 100-120) et (ii) sur la partie supérieure de la spicule (résidus 75-90). Nos résultats démontrent que le CTD peut transitoirement se structurer, permettant de proposer une interprétation à l'échelle atomique de données disponibles de microscopie électronique de nucléocapsid immature^[1] et recombinante.^[2]

Figure 1. Structuration du CTD de Core



Références

1. J.C-Y. Wang, D.G. Nickens, et al. (2004). *Encapsidated hepatitis B virus reverse transcriptase is poised on an ordered RNA lattice*. 111, 11329–11334.
2. X. Yu, L. Jin, et al. (2013). *3.5 Å cryoEM structure of Hepatitis B Virus Core assembled from full-length Core protein*. 8, e69729.

ACTIVATION MECHANISM OF AUTOINHIBITED RALF

E. Balog¹, B. Dudas^{1,2}, F. Perous³, D. Perahia³, and J. Cherfils³

¹ Department of Biophysics and Radiation Biology, Semmelweis University, Budapest

² ITK, Pazmany Peter Catholic University, Budapest

³ LBPA, Ecole Normale Supérieure Paris-Saclay, 94230 - Cachan

Arf GTPases are the major regulators of most aspects of lipid and membrane traffic. In the resting cell they are GDP-bound. Upon an agonist stimulation of the cell, GEFs promote the exchange of GDP to GTP resulting in an active membrane-bound conformation that interacts specifically with downstream effectors.

To invade their host and avoid being destroyed, intracellular bacterial pathogens inject their effector proteins into the host cytosol. These effectors function as illicit regulators of small GTPases. *Legionella pneumophila*, the bacterium that causes severe pneumonia (Legionnaire's disease), injects a large number of effectors that divert membrane traffic to establish a vacuole where it hides and replicates. One of these effector proteins is RalF, which diverts the function of Arf1.

RalF molecules are being auto-inhibited in cytosolic environment and need to undergo a major conformational change to reach their active, membrane-bound conformation. Using the recently developed method of Molecular Dynamics with Excited Normal Modes (MDeNM) the mechanism of auto-inhibition release and the membrane-bound open conformation of RalF are presented.

The mechanism is understood by the conformational mapping with the help of the MDeNM method, and result filtering based on experience-based knowledge. All atom modelling is presented where the comparison of active and inactive RalF is possible.

Interaction pattern between the GEF-like RalF and small GTPase Arf1 is also described with the identification of crucial residues in both parties. Pivotal residues in RalF's activation mechanism are revealed.

GATING MECHANISM OF A K⁺ CHANNEL, EXPERIMENTAL AND THEORETICAL STUDIES

C. Fagnen^{1,2}, L. Bannwarth¹, I. Oubella¹, Y. Mhoumadi^{1,2}, A. de Araujo^{1,2}, E. Forest³, D. Perahia² and C. Vénien-Bryan¹

- 1 Institut de Minéralogie, Physique des Matériaux et Cosmochimie, Sorbonne Université, 75 252 - Paris
- 2 Laboratoire de Pharmacologie Appliquée, ENS Paris Saclay, 94 230 – Cachan
- 3 Institut de Biologie Structurale, Université Grenoble Alpes, 38 000 – Grenoble

Inwardly-rectifying potassium (Kir) channels are transmembrane proteins responsible for the membrane electrical excitability and K⁺ transport; it controls the membrane resting potential by opening and closing the channel. Some mutations blocks this gating causing channelopathies¹ including Andersen's syndrome²⁻⁴, a rare disease currently without treatment, causing periodic paralysis or serious heart problems. So this study is focusing on the KirBac3.1 homologous to human Kir2.1 in order to understand the gating mechanism of this channel.

This investigation was achieved on the wild-type protein and two mutants S129R and W46R. S129R is known to predominantly favor the opening while W46R the closing, so the channel cannot regulate the K⁺ concentration by modulating the closing/opening mechanism. To study the behavior of these three systems, Molecular Dynamics using excited Normal Modes⁵ (MDeNM) method was used. The Molecular Dynamics (MD) allows us to observe particularly fast and small amplitude movements such as side-chain movements or loops, while the normal modes describes slow and collective movements of large amplitude. This mixed approach gives access to a wider exploration of the conformational space than MD alone, and allows moreover to determine the conformational populations of the different states (open and closed). The simulations carried out with MDeNM provided us the intermediate structures between the closed and open ones. They allowed us to determinate the key motions in the gating like the involvement of the cytoplasmic domain and slide-helix as well as of the transmembrane helices during the opening of the channel. These observations were confronted to experimental data obtained with HDX-MS Spectrometry for validation. Moreover our laboratory obtained cryomicroscopic images of Kir2.1 from which the determination of its 3D structure is presently being conducted.



Figure 1. KirBac3.1

References

1. M.R. Abraham, A. Jahangir, et al. (1999) *FASEB Journal*. 13, 1901–1910.
2. N.M. Plaster, R. Tawil, et al. (2001) *Cell*, 105, 511-519.
3. M. Tristani-Firouzi, J. Jensen, et al. (2002) *Journal of Clinical Investigation*, 110, 381-388.
4. Y. Hosaka, H. Hanawa, et al. (2003) *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 35, 409-415
5. M.G.S Costa, P.R Batista, D. Perahia et al. (2015). *Journal of Chemical Theory and Computation*. 11, 2755–2767.

COMMENT DÉTOURNER L'UTILISATION DU DOCKING DE SA FONCTION PREMIÈRE

R. Blot¹, E. Quiniou¹ and L. Mouawad¹

¹ Institut Curie, CNRS UMR9187-Inserm U1196, Centre universitaire, Orsay, France

Les G-quadruplex (G4) sont des structures secondaires de l'ARN ou l'ADN. Ils sont formés de plateaux de quatre guanines (G) et sont stabilisés par des ions qui sont le plus souvent du sodium ou du potassium. C'est l'empilement de ces plateaux qui va former les G-quadruplex. Les G4 ont un rôle important à jouer dans des régions impliquées dans des voies métaboliques essentielles à la vie telle que la stabilisation des télomères, régions répétitives se situant aux extrémités des chromosomes, ou bien la régulation des oncogènes dont l'expression favorise la survenue de cancers. Il serait donc intéressant de stabiliser certains G4 dans les cellules cancéreuses pour empêcher, ou du moins limiter, la transcription de protéines spécifiques, et prévenir la prolifération de ces cellules. Une des façons de stabiliser le G4 est de faire intervenir un ligand qui s'y fixerait et ainsi le protégerait contre son déroulement.

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à un G4 interagissant avec une molécule synthétisée au laboratoire, le PhenDC3. La structure de ce G-quadruplex a été obtenue par RMN, PDB code : 2mgn^[1]. Un docking a été effectué précédemment avec Glide afin de tester l'adaptation de ce programme aux acides nucléiques et donc sa capacité à retrouver la pose RMN du ligand. Il s'est avéré qu'aucune pose proche de celle-ci n'a été proposée par le docking. Cependant, certaines des poses trouvées semblaient plus plausibles que la pose RMN, tout en obéissant aux contraintes NOE. Nous avons donc voulu vérifier si ces poses étaient plus ou moins stables que celle de la RMN. Pour cela, nous avons réalisé des dynamiques moléculaires à partir de la pose de la RMN et de deux autres poses parmi celles obtenues par le docking. Nous avons trouvé qu'effectivement, la pose la plus plausible obtenue par docking était nettement plus stable que celle de la PDB. Donc dans certains cas, comme celui d'un ligand symétrique, le docking peut aider efficacement à résoudre la structure et plus particulièrement la position du ligand.

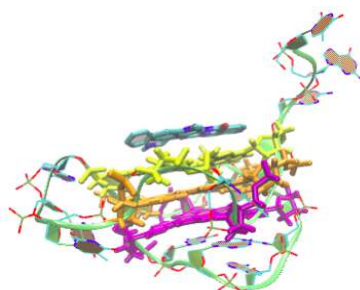


Figure 1. G-quadruplex (2mgn) et son ligand le PhenDC3.

References

1. W. J. Chung, B. Heddi et al. (2014) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 53, 999-1002

EVOLUTION OF PLANT CYP98A CLADE IN *BRASSICACEAE* DECIPHERED BY HOMOLOGY MODELING AND DOCKING METHODS

F. André¹, H. Renault² and D. Werck-Reichhart²

- 1 Institute Integrative Biology of the Cell (I2BC), CNRS/CEA, Univ Paris Saclay, 91191 Gif/Yvette, France
2 Institute of Plant Molecular Biology (IBMP), CNRS UPR2357, University of Strasbourg, France

The notable expansion of the CYP superfamily in plant genomes seems to play a crucial role in the metabolic complexity of plants, in which CYPs evolved and diversified in response to environmental pressure. We show in this study, through the example of the CYP98A subfamily in Brassicaceae, how structural bioinformatic tools, combined to genetic and biochemical data, can be applied to decipher the evolutionary history of a P450 retrogene.^[1]

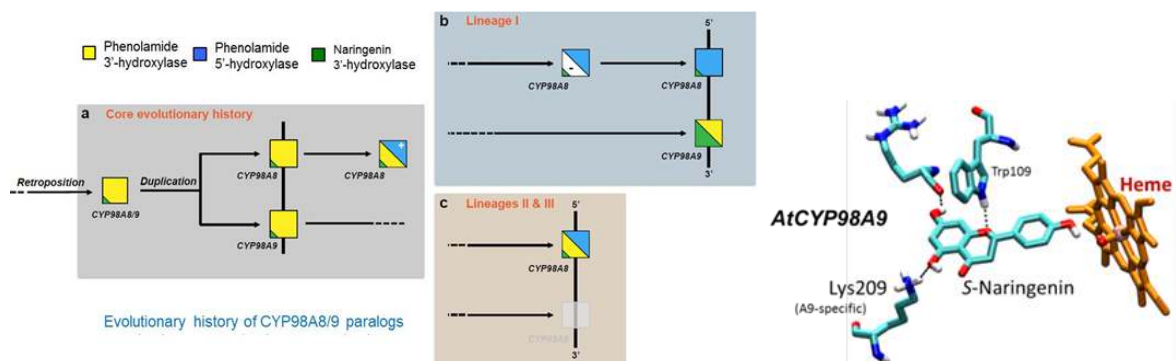


Figure: a founding retroposition of CYP98A3 (involved in the plant phenolic pathway) led to a common ancestor of CYP98A8 and A9, followed by a duplication in Brassicaceae lineages. The paralogs CYP98A8/A9 then evolved differently, with either loss of one paralog (CYP98A9), the other (CYP98A8) maintaining a dual function, or conservation of the two gene copies, with subfunctionalization and gain of an additional activity in flavonoid metabolism by CYP98A9 (naringenin 3'-oxidation)

With the availability of a large set of sequenced genomes in Brassicales, and the support of a phylogenomic analysis, we widely applied comparative modeling tools to rebuild 3D models of CYP98A8/A9 paralogs, which we could compare to their metabolic activity. These 3D models, were assessed by different scoring functions and docking experiments (Autodock 4.2) of endogenous known ligands (N1,N5,N10-tri-coumaroyl- and -tri-feruloyl-spermidine). Despite the low sequence identity of A8/A9 with the crystalized templates, it was possible to account for regioselective hydroxylase activities. Moreover, the docking experiments on spermidine compounds (phenolic pathway) and S-naringenin (flavonoid pathway) performed on various 3D models of CYP98A8/A9 paralogs led us to identify the emergence of a specific residue explaining the functional diversification of CYP98 subfamily in Brassicaceae. This residue (Lys 209 in *A. thaliana* CYP98A9) allows a specific and steady anchoring of S-naringenin, in a position that favors 3'-OH activity. This simple mutation was sufficient to exacerbate a latent function. The role of this residue was confirmed in vitro by site-directed mutagenesis (up to 50% selective decrease in flavonoid hydroxylase activity). This study highlights the accuracy of comparative modelling, by identifying a unique mutation leading to reversal of seed coat color.

Reference

1. Z. Liu, R. Tavares, et al.(2016) Evolutionary interplay between sister cytochrome P450 genes shapes plasticity in plant metabolism, *Nature Comm* , 7: 13026.

INSIGHTS INTO THE SOLUBILIZATION CHARACTERISTICS OF PAHS IN SURFACTANT MICELLES EXAMINED WITH EXPLICIT MD SIMULATIONS

Xujun Liang^{1,2}, and Stéphane Abel³

¹ School of Environment, Jinan University, 511443 Guangzhou P.R CHINA

² Environmental Sciences Division, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee 37831, USA

³ CEA Saclay, I2BC, 91191 Gif-sur-Yvette, FRANCE

Surfactants, stemming from their ability to self-assemble into mesoscopic aggregates, such as micelles, vesicles, and bilayers, have long been of importance as solubilizing agents in the detergent industry, medical areas, and environmental remediation. In particular, surfactant-enhanced solubilization of hydrophobic organic compounds such as polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) has been widely studied for the selection of optimum surfactant for soil and water remediation. Solubilization power is closely related with solubilization characteristics of solutes in surfactant micelles, especially under cosolubilization conditions. Consequently, detection of the locus of solutes in the micelle is regarded as an important way for investigating enhanced solubilization characteristics. Because the surfactant micelle is very small, usually on the scale of a few nanometers, and coexists with the solvent, it is challenging for experimental approaches to capture a direct microscopic view of partition of solutes inside the micelle.

To tackle this problem, molecular dynamics (MD) simulation techniques are powerful approaches to complement experiments and provide additional data on the solubilization process of PAHs depending their chemical natures in different types of micelles. In particular, in this presentation, I will discuss some recent results obtained by our group on the solubilization characteristics of different PAHs such as pyrene, phenanthrene or naphthalene in explicit models of pure and mixture of SDS and TX100 micelles through all-atom MD simulations ^[1-3].

References

1. Liang, X. *et al.* (2014) Competitive solubilization of low-molecular-weight polycyclic aromatic hydrocarbons mixtures in single and binary surfactant micelles. *Chem. Eng. J.* **244**, 522–530 .
2. Liang, X., Marchi, M., Guo, C., Dang, Z. & Abel, S. (2016) Atomistic Simulation of Solubilization of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in a Sodium Dodecyl Sulfate Micelle. *Langmuir* **32**, 3645–3654 .
3. Liang, X. *et al.* (2018) Cosolubilization of phenanthrene and pyrene in surfactant micelles: Experimental and atomistic simulations studies. *J. Mol. Liq.* **263**, 1–9

IMPORTANCE DES MODIFICATIONS POST-TRANSLATIONNELLES POUR LES INTERACTIONS ENTRE LES PROTÉINES ET LES SURFACES MINÉRALES

Y. Boulard¹, L. Marichal^{1,2}, J-P. Renault², S. Pin², J-C. Aude¹ and J. Labarre¹

¹ I2BC, DRF, CEA, CNRS, Université Paris-Saclay, France

² LIONS, NIMBE, CEA, CNRS, Université Paris-Saclay, CEA Saclay, France

Les nanoparticules sont abondamment utilisées par les industries alimentaire, cosmétique et pharmaceutique et leur présence dans notre corps n'est pas un mystère. Une fois au contact d'un milieu biologique, la nanoparticule ne reste pas nue mais interagit immédiatement avec les protéines présentes dans son environnement proche pour former la corona. La compréhension des mécanismes impliqués dans l'interaction des protéines avec les surfaces inorganiques est d'un intérêt majeur à la fois pour la recherche fondamentale mais également ses applications dans l'industrie. Nous nous intéressons depuis plusieurs années aux nanoparticules de silice (E551) utilisées fréquemment comme additif alimentaire^[1-4].

Par spectroscopie de masse, nous avons pu déterminer que les protéines cellulaires ayant la plus grande affinité pour les nanoparticules de silice comportaient des motifs arginine-glycine-glycine (RGG)^[5]. Des expériences biochimiques complémentaires ont confirmé que les motifs RGG interagissaient fortement avec les surfaces de silice. De plus, l'affinité de ces motifs est encore augmentée lorsque le résidu R est asymétriquement diméthylé alors que ce n'est pas le cas quand il est symétriquement diméthylé. Les simulations de dynamique moléculaire montrent que la diméthylation asymétrique génère une asymétrie électrostatique le groupe guanidinium du résidu R, en l'orientant et en le stabilisant la surface de silice. Les motifs RGG (méthylés ou non) ciblent systématiquement les groupes siloxyde à la surface de la silice par une interaction ionique, immédiatement renforcée par des liaisons hydrogène avec des groupes silanol et siloxane proximaux. Étant donné que, *in vivo*, les motifs RGG sont souvent diméthylés de manière asymétrique par des méthylases cellulaires spécifiques, nos données confortent l'idée selon laquelle ce type de méthylation est un mécanisme essentiel permettant aux cellules de réguler l'interaction des protéines RGG avec leurs partenaires cellulaires.

References

1. C. Mathé et al. (2013). *PlosOne*. e81346.
2. G. Klein et al. (2016). *Langmuir*. 32, 195–202.
3. S. Devineau et al. (2013). *Langmuir*. 29, 13465–13472.
4. S. Devineau et al. (2017). *Langmuir*. 33, 3241–3252.
5. L. Marichal et al. (2018). *Langmuir*. 34, 5174–5183.

TRANSFERTS D'ÉLECTRONS ULTRA-RAPIDES DANS LES CRYPTOCHROMES/PHOTOLYASES

F. Cailliez¹, T. Firmino¹, E. Mangaud¹, M. Desouter-Lecomte¹, A. de la Lande¹

¹ Laboratoire de Chimie Physique, Université Paris-Sud et CNRS (UMR8000)

Les cryptochromes et photolyases sont des flavo-protéines dans lesquels se produisent des transferts d'électrons à longue distance à l'échelle picoseconde. La photo-excitation du cofacteur flavine engendre une migration de charges le long d'une chaîne de résidus Tryptophane hautement conservée dans cette famille de protéines.

Au cours des dernières années, nous avons étudié les transferts d'électrons au sein de la famille des cryptochromes/photolyases par simulation moléculaire. En complément d'une étude dans le cadre traditionnel de la théorie de Marcus, classiquement utilisée pour décrire les transferts d'électrons en milieu biologique, nous avons cherché à évaluer la pertinence des hypothèses sous-jacentes à cette théorie. L'utilisation de différentes méthodologies spécifiquement dédiées nous a ainsi permis d'estimer l'impact de certains effets quantiques sur la cinétique de transfert de charges dans le cryptochrome d'*Arabidopsis Thaliana* et dans la (6,4)-photolyase de grenouille.

References

1. F. Cailliez et al. (2014). *J. Am. Chem. Soc.* 136, 12974
2. F. Cailliez et al. (2016). *J. Am. Chem. Soc.* 138, 1904
3. T. Firmino et al. (2016). *Phys. Chem. Chem.* 18, 21442

COMPUTATIONAL DESIGN OF PROTEINS AND PROTEIN-LIGAND BIND WITH A PHYSICS-BASED ENERGY FUNCTION

Vaitea Opuu¹ and Thomas Simonson¹

¹ Laboratoire de Biochimie, École Polytechnique, Palaiseau

The Proteus software uses the Amber force field and generalized Born software, and explores side chain rotamers and mutations with Monte Carlo (MC) simulation, while the protein backbone remains fixed. A simple, extended peptide model is used for the unfolded state. With this approach, we completely redesign a PDZ domain, using the backbone structure of the Cask protein and allowing all side chains to mutate freely except Gly and Pro positions. Thousands of sequences were sampled by MC; a few were subjected to microsecond MD simulations in explicit solvent, ten produced and characterized experimentally. Of six variants tested experimentally, three appear to fold correctly, especially one that was shown to correctly bind the native peptide ligand of Cask. This represents the first successful redesign of a protein (2/3 of the sequence mutated) with a physics-based energy function.

To design protein-ligand binding, we choose a few (3-5) positions that are allowed to mutate freely. We use a new strategy based on an adaptive Wang-Landau MC method. A bias potential is adaptively optimized so that in the apo protein, all sequence variants have comparable populations. Then the complex is simulated, including the bias. With this method, the holo simulation samples sequences according to a Boltzmann distribution governed by the ligand binding free energy, precisely the quantity we want to design. As a result, the sequences sampled are exponentially enriched in tight binders. The method is applied to two aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. It correctly retrieves sequence variants that bind the native, amino acid ligand or unnatural amino acids that are known experimentally to bind.

Liste des participants

ABEL Stéphane	CEA, Saclay	Stephane.ABEL@cea.fr
ADRIEN Théo	Ecole Polytechnique, Palaiseau	theo.adrien@polytechnique.edu
ANDRÉ François	I2BC, Gif-sur-Yvette	francois.andre@i2bc.paris-saclay.fr
BARBOT Thomas	Institut Curie, Orsay	tom_barbot@hotmail.fr
BESWICK Veronica	LPSM-SB2SM-I2BC-CEA, Saclay	veronica.beswick@cea.fr
BLOT Rachel	Institut Curie, Orsay	blot_rachel@yahoo.fr
BOULARD Yves	CEA, Saclay	yves.boulard@cea.fr
BRESSANELLI Stéphane	CEA, Saclay	Stephane.BRESSANELLI@i2bc.paris-saclay.fr
CAILLIEZ Fabien	LCP, Orsay	fabien.cailliez@u-psud.fr
CARVAILLO Jean-Charles	CEA, Saclay	carvaillojeancharles@gmail.com
CHAN-YAO-CHONG Maud	BioCIS, Châtenay-Malabry	maud.chan-yao-chong@u-psud.fr
CHAPUT Ludovic	ICSN, Gif-sur-Yvette	ludovic.chaput@inserm.fr
DESSAUX Delphine	LAMBE, Evry	Delphine.dessaux@univ-evry.fr
DUDÁS Bálint	ENS Paris-Saclay, Cachan	baalint.dudaas@gmail.com
ELISEE Eddy	ICSN, Gif-sur-Yvette	eddy.elisee@cnrs.fr
FAGNEN Charline	ENS Paris-Saclay, Cachan	charline.fagnen@upmc.fr
FERNANDES Carlos	ENS Paris-Saclay, Cachan	carlosalexandrebtu@gmail.com
GAILLARD Thomas	Ecole Polytechnique, Palaiseau	thomas.gaillard@polytechnique.edu
HA-DUONG Tâp	BioCIS, Châtenay-Malabry	tap.ha-duong@u-psud.fr
IORGA Bogdan	ICSN, Gif-sur-Yvette	bogdan.iorga@cnrs.fr
JAMIN Nadège	LPSM-SB2SM-I2BC-CEA, Saclay	nadege.jamin@cea.fr
JURIC Paula	Ecole Polytechnique, Palaiseau	paula.m.juric@gmail.com
LAROCHE Valentin	ICSN, Gif-sur-Yvette	valentin.laroche3@gmail.com
LECLERC Fabrice	I2BC, Orsay	fabrice.leclerc@u-psud.fr
LEVESQUE Maximilien	ENS Ulm, Paris	maximilien.levesque@ens.fr
LÉVY Bernard	LCP, Orsay	bernard.levy@u-psud.fr
LUUKKONEN Sohvi	ENS Ulm, Paris	sohvi.luukkonen@ens.fr
MELE Nawel	ICSN, Gif-sur-Yvette	nawel.mele@cnrs.fr
MOLZA Anne-Elisabeth	BioCIS, Châtenay-Malabry	anne-elisabeth.molza@u-psud.fr
MOUAWAD Liliane	Institut Curie, Orsay	liliane.mouawad@curie.fr

NEDEV Hristo	ICSN, Gif-sur-Yvette	hristo.nedev@cns.fr
OPUU Vaitéa	Ecole Polytechnique, Palaiseau	vaitea.opuu@polytechnique.edu
PERAHIA David	ENS Paris-Saclay, Cachan	david.perahia@gmail.com
QUINIOU Eric	Institut Curie, Orsay	eric.quiniou@curie.fr
RIGOLET Pascal	Institut Curie, Orsay	pascal.rigolet@u-psud.fr
ROBERT Anton	ENS Ulm, Paris	anton.robert@ens.fr
ROCHA Gisèle	ENS Paris-Saclay, Cachan	givieiraroch@gmail.com
SIMONSON Thomas	Ecole Polytechnique, Palaiseau	thomas.simonson@polytechnique.fr
THIRION Valentin	LCP, Orsay	valentin.thirion@u-psud.fr