



## Modélisation de la structure en solution de protéines membranaires : combinaison d'expériences de SAXS/SANS et de méthodes de reconstruction ab initio

**Spécialité** Biophysique

**Niveau d'étude** Bac+5

**Formation** Master 2

**Unité d'accueil** [LLB/MMB](#)

**Candidature avant le** 28/04/2023

**Durée** 6 mois

**Poursuite possible en thèse** oui

**Contact** [COMBET Sophie](#)

+33 1 69 08 67 20

[sophie.combet@cea.fr](mailto:sophie.combet@cea.fr)

### Résumé

Notre objectif est de développer une nouvelle méthodologie basée sur la combinaison d'expériences de diffusion aux petits angles de neutrons et de rayons X (SANS/SAXS) et de modélisations ab initio (gros grains/tout atome) permettant (i) d'obtenir des informations structurales à basse résolution de protéines membranaires de structure inconnue ou de structure connue mais mal repliées ; (ii) de décrire la structure des amphiphiles associés à ces protéines (couronnes de détergents et/ou de lipides)

### Sujet détaillé

La détermination de la structure des protéines membranaires à l'échelle atomique est un défi en biologie structurale du fait de la nécessité d'utiliser des amphiphiles pour les solubiliser et les manipuler in vitro. Seulement 3% des entrées de la «Protein Data Bank» (PDB) concernent des protéines membranaires alors qu'elles représentent 30% des protéines et constituent près de 60% des cibles thérapeutiques.

Notre objectif est de développer une nouvelle méthodologie basée sur la combinaison d'expériences de diffusion aux petits angles de neutrons et de rayons X (SANS/SAXS) et de modélisations ab initio (gros grains/tout atome) permettant (i) d'obtenir des informations structurales à basse résolution de protéines membranaires de structure inconnue ou de structure connue mais mal repliées ; (ii) de décrire la structure des amphiphiles associés à ces protéines (couronnes de détergents et/ou de lipides).

Nous étudions la protéine TSPO (pour TranSlocator PrOtein) de souris (mTSPO), une protéine transmembranaire d'intérêt pharmacologique majeur : TSPO est une cible pour le diagnostic et la thérapie de plusieurs pathologies inflammatoires et cancéreuses et un marqueur de maladies neurodégénératives.

Les mesures de SANS permettent de caractériser spécifiquement la structure de la protéine mTSPO en rendant « invisible » le signal de la couronne, grâce à des substitutions isotopiques. Un premier objectif du stage est d'obtenir à partir de ces mesures la structure à basse résolution de mTSPO avec des méthodes de reconstruction ab initio de type Monte Carlo. Un second objectif est rendre lisible le fichier « PDB » (données structurales) de l'enveloppe obtenue par SANS par le logiciel MEMPROT. Ce logiciel, qui permet de déterminer la forme de la couronne associée

---

à une protéine membranaire, ne fonctionne actuellement qu'à partir d'un fichier PDB provenant de mesures de cristallographie des rayons X. Cette étape nécessitera de modifier le code du logiciel MEMPROT et les fichiers des enveloppes obtenues par SANS.

Un troisième objectif est d'utiliser la même approche dans le cas d'une protéine membranaire partiellement dépliée. Dans ce cas, le logiciel DADIMODO, initialement prévu pour le SAXS et permettant des déplacements importants de parties d'une protéine, sera également adapté pour modifier la structure de la protéine à partir de l'ajustement d'une courbe de SANS.

Selon l'avancement du stage, des simulations de dynamique moléculaire (classique ou interactive) pourront compléter cette étude, en utilisant les enveloppes de SANS/SAXS comme contraintes spatiales.

Profil recherché: étudiant(e) en bio-informatique sachant coder en Python et fortement intéressé(e) par la biologie structurale des protéines. Bon niveau d'anglais requis.

Ce stage sera basé au LLB (Univ. Paris-Saclay) et sera co-encadré par S. Combet (LLB) pour la partie diffusion et A. Koutsioumpas (source de neutrons, Munich, Allemagne) pour la partie modélisation. Il sera réalisé en étroite collaboration avec F. Bonneté (IBPC, Paris), JJ. Lacapère (LBM, Paris), et S. Finet (IMPMP, Paris) experts des surfactants et de la protéine TSPO, ainsi qu'avec J. Pérez et A. Thureau (synchrotron SOLEIL, St-Aubin) qui ont développé les logiciels MEMPROT et DADIMODO.

Contact : Sophie COMBET (DR CNRS) 01 69 08 67 20  
sophie.combet@cea.fr

### **Mots clés**

Bio-informatique, Python, protéines membranaires, expériences de diffusion de rayonnement, grands instruments

### **Compétences**

Utilisation de méthodes de simulations Monte Carlo (programmes existants) sur des données d'expériences de SANS/SAXS. Codage en Python pour adapter certains programmes existants.

### **Logiciels**

Python Simulations Monte Carlo Dynamique moléculaire

---

## Modeling of the solution structure of membrane proteins: combination of SAXS/SANS experiments and ab initio reconstruction methods

### Summary

Our objective is to develop a new methodology based on the combination of neutron and X-ray small-angle scattering (SANS/SAXS) experiments and ab initio modeling (coarse grain/all atom) allowing (i) to obtain low-resolution structural information of membrane proteins of unknown structure or of known structure but misfolded; (ii) to describe the structure of the amphiphiles associated with these proteins (belts of detergents and/or lipids).

### Full description

Determining the structure of membrane proteins at the atomic scale is a challenge in structural biology because of the need to use amphiphiles to solubilize and manipulate them in vitro. Only 3% of entries in the "Protein Data Bank" (PDB) relate to membrane proteins, even though they represent 30% of proteins and constitute almost 60% of therapeutic targets.

Our objective is to develop a new methodology based on the combination of neutron and X-ray small-angle scattering (SANS/SAXS) experiments and ab initio modeling (coarse grain/all atom) allowing (i) to obtain low-resolution structural information of membrane proteins of unknown structure or of known structure but misfolded; (ii) to describe the structure of the amphiphiles associated with these proteins (belts of detergents and/or lipids).

We study the mouse protein TSPO (for TranSlocator PrOtein) (mTSPO), a transmembrane protein of major pharmacological interest: TSPO is a target for the diagnosis and therapy of several inflammatory and cancerous pathologies and a marker of neurodegenerative diseases.

SANS measurements make it possible to specifically characterize the structure of the mTSPO protein by making the signal of the belt "invisible", thanks to isotopic substitutions. A first objective of this M2 training is to obtain from these measurements the low resolution structure of mTSPO with ab initio Monte Carlo reconstruction methods. A second objective is to make the "PDB" file (structural data) of the envelope obtained by SANS readable by the MEMPROT software. This software, which makes it possible to determine the shape of the belt associated with a membrane protein, currently only works from a PDB file originating from X-ray crystallography measurements. This step will require modifying the code of the MEMPROT software and envelope files obtained by SANS.

A third objective is to use the same approach in the case of a partially unfolded membrane protein. In this case, the DADIMODO software, initially planned for SAXS and allowing large displacements of parts of a protein, will also be adapted to modify the structure of the protein from the adjustment of a SANS curve. Depending on the progress of the training, molecular dynamics simulations (classic or interactive) may complete this study, using the envelopes of SANS/SAXS as spatial constraints.

Profiles: student in bioinformatics knowing how to code in Python and strongly interested in the structural biology of proteins. Good level of English required.

This training will be based at LLB (Univ. Paris-Saclay) and will be co-supervised by S. Combet (LLB) for the scattering part and A. Koutsioumpas (neutron source, Munich, Germany) for the modeling part. It will be produced in close collaboration with F. Bonneté (IBPC, Paris), JJ. Lacapère (LBM, Paris), and S. Finet (IMPMC, Paris) experts in surfactants and the TSPO protein, as well as with J. Pérez and A. Thureau (SOLEIL synchrotron, St-Aubin) who developed the MEMPROT and DADIMODO softwares.

Contact : Sophie COMBET (CNRS Research Director) 01 69 08 67 20  
sophie.combet@cea.fr

### Keywords

Bioinformatics, Python, membrane proteins, scattering experiments, large scale instruments

---

## **Skills**

Use of Monte Carlo simulation methods (existing programs) on SANS/SAXS experimental data. Coding in Python to adapt some existing programs.

## **Softwares**

Python Simulations Monte Carlo Dynamique moléculaire