

Publications

1. **Frappier V**, Chartier M, Najmanovich RJ. (2016) Methods in Molecular Biology, Applications of normal mode analysis. *Methods on computational protein design*. Springer, sous presse.
2. **Frappier V**, Chartier M, Najmanovich RJ (2015) ENCoM server: exploring protein conformational space and the effect of mutations on protein function and stability *Nucleic acids research*.
3. **Frappier V**, Najmanovich RJ (2015) Vibrational entropy differences between mesophile and thermophile proteins and their use in protein engineering *Protein Science*.
4. **Frappier V**, Najmanovich RJ. (2014) A coarse-grained elastic network atom contact model and its use in the simulation of protein dynamics and the prediction of the effect of mutations *PLoS Comput Biol*.
5. Rosado LA, Vasconcelos IG, Palma MS, **Frappier V**, Najmanovich RJ, Santos DS, Basso LA (2013) The mode of action of recombinant Mycobacterium tuberculosis Shikimate Kinase: kinetics and thermodynamics analyses *PLoS one*.
6. Létourneau D, Lorin A, Lefebvre A, **Frappier V**, Gaudreault F, Najmanovich RJ, Lavigne P, LeHoux JG (2012) STAR-related lipid transfer domain protein 5 binds primary bile acids *Journal of lipid research*.
7. Beaulieu ME, McDuff FO, **Frappier V**, Montagne M, Naud JF, Lavigne P (2012) New structural determinants for c-Myc specific heterodimerization with Max and development of a novel homodimeric c-Myc b-HLH-LZ *Journal of Molecular Recognition*.

Présentations internationales

1. UGM & Conference 2015 North America, Montreal, Canada (2015).
2. Canadian Chemistry Conference, Ottawa, Canada (2015).
- 3-6. 3DSIG Structural Bioinformatics and Computational Biophysics: Dublin, Irlande (2015), Boston, É.-U. (2014), Long Beach, É.-U. (2012), Vienne, Autriche (2011).
7. São Paulo School of Advanced Science, Campinas, Brésil (2012).

Bourses, Prix & Distinctions

Bourse de recherche postdoctorale FQRNT (2016), Meilleure présentation orale CSC (2015), Bourse de congrès PROTEO (2015), Bourse de stage international FQRNT (2014), Mention d'honneur du doyen (2013), Bourse de recherche au doctorat FQRNT (2013), Meilleure affiche Symposium axe du cancer (2013), Meilleure affiche symposium PROTEO (2013), Mention honorable pour meilleure présentation orale 3DSIG (2012), Prix pour présentation orale PROEO (2012), Prix pour présentation orale GRASP (2012), Bourse de congrès GRASP (2012), Bourse de congrès Sao Paulo School of Advanced Science (2012), Bourse de congrès PROTEO (2011), Bourse de maîtrise FRSQ (2011), Bourse d'étude supérieur PROTO (2010), Médaille du Lieutenant-Gouverneur Général du Québec (2010).



UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

Études supérieures
Faculté de médecine et des sciences de la santé

SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT EN BIOCHIMIE

VINCENT FRAPPIER

VENDREDI, LE 22 JUILLET 2016

13H30

LOCAL Z5-3001- IPS

Développement, validation et nouvelles applications d'un nouveau modèle d'analyse des modes normaux basé sur la séquence et la structure de protéines



Résumé

Les protéines existent sous différents états fonctionnels régulés de façon précise par leur environnement afin de maintenir l'homéostasie de la cellule et de l'organisme vivant. La prévalence de ces états protéiques est dictée par leur énergie libre de Gibbs alors que la vitesse de transition entre ces états biologiquement pertinents est déterminée par le paysage d'énergie libre. Ces paramètres sont particulièrement intéressants dans un contexte thérapeutique et biotechnologique, où leur perturbation par la modulation de la séquence protéique par des mutations affecte leur fonction. Bien que des nouvelles approches expérimentales permettent d'étudier l'effet de mutations en haut débit pour une protéine, ces méthodes sont laborieuses et ne couvrent qu'une fraction de l'ensemble des structures primaires d'intérêt. L'utilisation de modèles bio-informatiques permet de tester et générer *in silico* différentes hypothèses afin d'orienter les approches expérimentales. Cependant, ces méthodes basées sur la structure protéique se concentrent principalement sur la prédiction de l'enthalpie d'un état, alors que plusieurs évidences expérimentales ont démontré l'importance de la contribution de l'entropie. De plus, ces approches ignorent l'importance de l'espace conformationnel protéique dicté par la surface énergétique cruciale à son fonctionnement. Une analyse des modes normaux peut être effectuée afin d'explorer cet espace en approximant que la protéine est dans une conformation d'équilibre où chaque résidu d'acide aminé est représenté par une masse régie par un potentiel harmonique. Les approches actuelles ignorent l'identité des résidus et ne peuvent prédire l'effet de mutations sur les propriétés dynamiques. Nous avons développé un nouveau modèle appelé ENCoM qui pallie à cette lacune en intégrant de l'information physique et spécifique sur les contacts entre les atomes des chaînes latérales. Cet ajout permet une meilleure description de changements conformationnels d'enzymes, la prédiction de l'effet d'une mutation allostérique dans la protéine DHFR et également la prédiction de l'effet de mutations sur la stabilité protéique par une valeur entropique. Comparativement à des approches spécifiquement développées pour cette application, ENCoM est plus constant et prédit mieux l'effet de mutations stabilisantes. Notre approche a également été en mesure de capturer la pression évolutive qui confère aux protéines d'organismes thermophiles une thermo-résistance accrue.

SOUTENANCE DE THÈSE

VINCENT FRAPPIER

Membres du jury

Pr Rafaël Najmanovich, directeur des travaux
Département de biochimie, FMSS

Pr Jean-Guy Lehoux, codirecteur des travaux
Département de biochimie, FMSS

Pr Pierre Lavigne, codirecteur des travaux
Département de biochimie, FMSS

Pre Michelle Scott, présidente de jury
Département de biochimie, PRAC

Pr Jean-Bernard Denault, évaluateur externe au programme
Département de pharmacologie-physiologie, IPS

Pr Roberto A. Chica, évaluateur externe à l'Université
Department of Chemistry & Biomolecular Sciences
University of Ottawa

Pr Patrick Boissy, représentant du Doyen
Département de chirurgie orthopédique - CRV
Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke