

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Biologie Moléculaire et Structurale

Par

Elena ÁLVAREZ SÁNCHEZ

**Caractérisation structurale des déterminants de la spécificité
des Nanofitines pour leur cible**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 07 novembre 2025

Unités de recherche : Unité en Sciences Biologiques et Biotechnologiques et AFFILOGIC SAS

Rapporteurs avant soutenance :

Stéphanie Baud Professeur, Université de Reims Champagne Ardenne,
Unité Matrice Extra-cellulaire et Dynamique Cellulaire – UMR CNRS 7369
Emmanuel Giudice Professeur, Université de Rennes,
Institut de Génétique et Développement de Rennes – UMR CNRS 6290

Composition du Jury :

Président : Laetitia Gautreau-Rolland Maitre de conférences, Nantes Université,
Centre de Recherche en Cancérologie Nantes-Angers – UMR_S 892

Examinateurs : Sophie Barbe Directrice de recherche,
Toulouse Biotechnology Institute / INRAE
Anne Goupl-Lamy Senior Fellow,
Dassault Systèmes BIOVIA
Antoine Taly Directeur de Recherche, Université Paris Cité,
Laboratoire de Biochimie Théorique – UPR 6290

Dir. de thèse : Stéphane Téletchéa Maitre de conférences, Nantes Université,
Unité en Sciences Biologiques et Biotechnologiques – UMR CNRS 6286

Co-dir. de thèse : Simon Huet Chercheur et responsable de plateforme Bioinformatique,
AFFILOGIC

Titre : Caractérisation structurale des déterminants de la spécificité des Nanofitines pour leur cible

Mots clés : Nanofitine, Interaction protéine-protéine, modélisation moléculaire, apprentissage profond

Résumé : Les interactions protéine-protéine (PPI) jouent un rôle central dans de nombreux processus biologiques via des mécanismes de reconnaissance moléculaire aboutissant à la formation de complexes spécifiques. Comprendre et rationaliser ces interactions est un enjeu majeur, notamment pour le développement de protéines à visée thérapeutique.

Dans cette étude, la caractérisation des interactions entre les Nanofitines (NF), protéines d'affinité à visée thérapeutique, et leur cible est explorée sous plusieurs angles. Les thématiques développées s'inscrivent dans le cadre du processus d'obtention d'un candidat thérapeutique, soutenu par des approches de modélisation moléculaire. Une étude de cas est consacrée au TNF α , dans le but de rationaliser et d'optimiser son interaction avec la Nanofitine N11.

La compréhension fine de l'interaction via différentes approches a permis d'améliorer l'affinité des Nanofitines dirigées contre le TNF α . Par ailleurs, des simulations de dynamique moléculaire ont été menées pour chaque partenaire protéique dans leur contexte biologique, afin d'analyser leurs caractéristiques structurales. Enfin, des approches d'apprentissage profond, représentant l'état de l'art dans le domaine de la prédiction binaire des PPI, ont été évaluées afin d'étudier leur applicabilité à la prédiction à haut débit des interactions Nanofitine-cible.

Title : Structural characterization of Nanofitin determinants for target specificity

Keywords : Nanofitin, protein-protein interaction, molecular modelling, deep learning

Abstract : Protein-protein interactions (PPIs) play a central role in many biological processes via molecular recognition mechanisms leading to the formation of specific complexes. Understanding and rationalizing the mechanisms underlying this molecular recognition is therefore a major challenge, particularly for the development of therapeutic proteins.

In this study, the interactions between Nanofitins (NFs), affinity proteins with therapeutic potential, and their targets are investigated from multiple perspectives. The topics addressed fall within the process of identifying a lead molecule, supported by molecular modeling approaches.

A case study focuses on a therapeutic target, TNF α , with the aim of rationalizing and optimizing its interaction with Nanofitin N11. A detailed understanding of the interaction through different approaches has enabled the improvement of the affinity of Nanofitins targeting TNF α .

Additionally, molecular dynamics simulations were performed for each protein partner in their biological context to analyze their structural characteristics. Finally, deep learning approaches, representing the state of the art in binary PPI prediction, were evaluated to assess their applicability to high-throughput prediction of Nanofitin-target interactions.