

Université Paris Diderot - Paris 7

Master ISDD 1ère année PROPOSITION DE STAGE Année Universitaire 2013-2014

Laboratoire : INSERM U973, MTI - Univ. Paris Diderot
Nom du Responsable du Laboratoire : Dr. Bruno Villoutreix
Adresse précise du Laboratoire : 35 Rue Hélène Brion 75205 PARIS CEDEX 13
Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Dr. M. Miteva

Nom du Responsable du stage : Dr. D Lagorce – Dr. B. Villoutreix
Numéro de Téléphone : 0157278389
E-mail : david.lagorce@inserm.fr

Titre du stage : Recherches de toxicophores.

Description du sujet (quelques lignes):

Le criblage virtuel (VLS) de petits composés peut aider dans la sélection de molécules touchées modulant la/les fonction(s) d'une cible macromoléculaire (par exemple, une protéine impliquée dans la pathogenèse d'une maladie). Alors, ces molécules préalablement sélectionnées posséderont un caractère particulier dans la campagne de criblage expérimental. De ce fait, concevoir la collection de petits composés nécessaire au VLS en terme d'amélioration des propriétés ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) et de réduction des molécules nuisibles prend de l'ampleur à la fois pour la découverte de nouveaux médicaments et pour la détection de sondes chimiques permettant l'étude du vivant. Ces observations nous ont conduit à développer le serveur web FAFDrugs2 dédié à la préparation en ligne de collections de petits composés utiles au VLS. Afin d'aider l'utilisateur dans la sélection et/ou l'optimisation de composés avant leur synthèse chimique ou leur commande, le serveur FAFDrugs2, en plus de préparer la collection, a été amélioré pour embarquer des fonctionnalités de prise de décisions essentielles comme la détection des PAINS (Pan Assay Interference Compounds) et la recherche de toxicophores. Ceci permet de guider l'utilisateur et de valider la direction à prendre en terme de composés à privilégier.

Ces recherches de sous structures problématiques dans une molécule chimique au format électronique sont réalisées à l'aide de la technologie Daylights SMARTS (SMiles ARbitrary Target Specification). Ces codes permettent de décrire une molécule sous forme d'un graphe où les atomes sont les nœuds et les liaisons les arêtes, et peuvent ainsi explorer récursivement la molécule en profondeur. Du fait de la spécificité/sélectivité des codes SMARTS existants, il sera nécessaire de réaliser au cours de ce stage une évaluation à grande échelle sur des bases de référence de petits composés médicaments/candidats (MDDR, DrugBank...) et/ou de structures/molécules problématiques/toxiques (DSSTox, TPDB...). De plus, il conviendra de comparer notre outil avec des services web proches ou similaires afin d'en relever ses forces et faiblesses afin de le valoriser et l'améliorer.

Ce stage sera effectué au sein de l'unité Inserm MTi (Molécules Thérapeutiques in silico) dans l'équipe 3 (Virtual screening and rational design of PPI modulators with balanced ADME-Tox properties) dirigée par le Dr M. Miteva.

Références:

Kalgutkar et al. Curr Drug Metab 2005
Blagg et al. Burger's Med Chem, Drug Discov Dev 2010
Benigni et al. Chem Rev 2011
Enoch et al. Crit Rev Toxicol 2011
Stepan et al. Chem Res Tox 2011