

Master « Sciences, Technologie, Santé » Mention « *In Silico* Drug Design »

PROPOSITION DE STAGE

Année Universitaire 2014 - 2015

Nom du Responsable du Laboratoire : B. Villoutreix

Affiliation administrative (CNRS, INSERM,...) et Numéro d'affiliation de l'unité : INSERM

U973, MTI - Univ. Paris Diderot

Adresse précise du Laboratoire : Laboratoire de Molécules Thérapeutiques par approches in silico

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : A-C Camproux

E-mail : anne.camproux@univ-paris-diderot.fr

Nom des Responsables du stage : H. Abi Hussein, D. Flatters

Numéro de Téléphone : 015727837

E-mail : hiba.abi-hussein@univ-paris-diderot.fr, delphine.flatters@univ-paris-diderot.fr

Titre du stage : Évaluer la pertinence et les limites d'un logiciel de docking pour identifier les interactions clés d'un ligand avec ses partenaires.

Description du sujet :

Les interactions protéine-ligand sont largement impliquées dans divers processus biologiques et jouent un rôle important dans la réalisation ou la régulation des fonctions biologiques des protéines (Bakan & Bahar, 2009). Les protéines présentent à leur surface des cavités, appelées poches, capables d'accueillir des ligands spécifiques. Elles sont des cibles importantes pour le traitement de certaines maladies, suite à leurs interactions avec des ligands spécifiques. Ainsi la compréhension des mécanismes d'interactions dans un complexe protéine-ligand est une étape majeure dans la conception de médicaments (Gilson & Zhou, 2007). Ce projet a pour but d'étudier la capacité d'un logiciel de docking à identifier et modéliser les interactions clés d'un ligand donné dans une perspective de prédiction de la capacité des poches à fixer un ligand donné.

A partir du jeu de complexes protéine-ligand expérimentaux de la littérature: MOAD (Hu et al., 2005, Benson et al, 2007), large, diversifié et validé en terme de fonctions biologiques, le projet se divise en 4 étapes principales:

- (i) identifier selon un critère de distance les interactions protéine-ligand présentes de MOAD,
- (ii) étudier la diversité des interactions d'un ligand se liant à différentes protéines et en particulier à différentes familles de protéines. Caractériser les interactions de ce ligand communes et clés à toutes les protéines et proposer ainsi un profil d'interaction-clé de ce ligand.
- (iii) quantifier les interactions protéine-ligand obtenues par docking en étudiant les poses obtenues et leurs énergies libres d'interaction. Caractériser la variabilité des énergies libres

d'interactions associées à un ligand donné fixant différents profil de poches.

(iv) vérifier la capacité du logiciel de docking à identifier et retrouver les interactions clés d'un ligand dans la (ou les) meilleures poses du docking. Evaluer la pertinence et les limites du logiciel de docking considéré à retrouver ses interactions clés (et en particulier de sa fonction de score) en fonction des propriétés spécifiques du ligand, des poches associées ou de leurs interactions clés.

Retour par e-mail : olivier.taboureau@univ-paris-diderot.fr et anne.camproux@univ-paris-diderot.fr