

PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2012 – 2013
A envoyer à Mme Pr Camproux :
anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr**Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise:**

Affiliation administrative (CNRS, INSERM,...) et Numéro d'affiliation de l'unité : CNRS UMR7258

Adresse précise du Laboratoire : Laboratoire « Integrative Structural & Chemical Biology »

Dr Xavier Morelli & Yves Collette

CNRS-UMR7258

Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM)

27 Boulevard Leï Roure BP30059

13273 Marseille Cedex 9 France

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Xavier Morelli

E-mail : xavier.morelli@inserm.fr**Nom du Responsable du stage : Philippe Roche**

Téléphone : 0491164506

Fax :

E-mail : philippe.roche@imm.cnrs.frHDR : oui ou ~~non~~

Ecole doctorale de rattachement :

Spécialité du stage :Recherche Professionnel

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet :

Interactions protéine-protéine, Druggabilité, Dynamique moléculaire, Fonction de score

Titre du stage :

Identification de complexes protéine-protéine à fort potentiel biotechnologiques ou thérapeutiques en combinant des approches statistiques, d'apprentissage et de dynamique moléculaire

Ce sujet constitue-t-il un premier pas vers un travail de thèse : Oui - ~~Non~~**Description du sujet (quelques lignes):****Résumé du Stage**

Les interactions protéine-protéine sont au cœur de nombreuses activités biologiques (cycle cellulaire, transduction du signal, adhésion cellulaire, formation de cytosquelette...). Ces interactions contrôlent des processus allant de la prolifération cellulaire à la mort cellulaire programmée et peuvent donc être la source de nombreuses pathologies (prolifération des particules virales, cancer etc...). La modulation de ces réseaux d'interaction représente donc une stratégie thérapeutique prometteuse et les développements d'outils permettant la mise en évidence de ces nœuds biologiques serviront à accélérer les processus de découvertes de nouveaux médicaments [1,2]. Les interactions protéine-protéine ont longtemps été considérées comme de mauvaises cibles pour la conception d'inhibiteurs notamment en raison de la taille de leur interface et de l'absence de poches pouvant accueillir une petite molécule [3]. Cette vision a été fortement revisitée par la mise en évidence que l'énergie d'interaction entre les deux partenaires protéiques peut être attribuée à un petit nombre de résidus généralement groupés au centre de l'interface et appelés 'Hotspot' [4].

Notre groupe a récemment développé une base de données structurale (2P2I_{DB}) dédiée aux interactions protéine-protéine pour lesquelles un inhibiteur a déjà été mis en évidence [5] (<http://2p2idb.cnrs-mrs.fr>). L'analyse des interfaces des complexes présents dans 2P2I_{DB} nous a permis de définir les paramètres structuraux et physicochimiques permettant de caractériser une interaction protéine-protéine à fort potentiel thérapeutique. Parmi ces paramètres, la présence de poches à l'interface est un élément déterminant. Toutefois, ces poches sont souvent présentes de façon transitoire dans les formes libres de la protéine. Nous avons mis au point un protocole de recherche de poches transitoires à l'interface en combinant une approche de dynamique moléculaire et un logiciel de détection de poches [6]. Ce protocole a été appliqué avec succès à la protéine IL-2 et est actuellement étendu à l'ensemble des 12 complexes de la base de données (100,000 heures.cpu de calculs ont été obtenues sur le centre de calcul du CRIHAN).

L'objectif de ce stage consiste à poursuivre ce travail :

- En développant une fonction de score permettant de prédire la druggabilité de complexes protéine-protéine de façon plus quantitative en utilisant des méthodes d'apprentissage de type SVM. Cette étape est primordiale car elle permettra de rechercher de nouvelles cibles thérapeutiques dans l'ensemble des complexes dont la structure a été caractérisée
- En analysant les trajectoires de dynamique moléculaire obtenues pour les 12 complexes présents dans la base de données à l'aide du protocole développé au laboratoire.

Les protocoles issus de ces études seront ensuite incorporés dans le serveur 2P2I_{DB}.

Connaissances Requises

- Structure des protéines
- Outils statistiques de bases permettant la caractérisation structurale des interfaces protéine-protéine
- Programmation pour permettre une analyse automatique (Python, Perl, C, ...)

Une connaissance préalable en dynamique moléculaire (CHARMM, NAMD) et en outil de programmation utilisant VMD serait un plus.

Références

1. Mullard A: **Protein-protein interaction inhibitors get into the groove.** *Nature Reviews Drug Discovery* 2012, **11**:173-175.
2. Morelli X, Bourgeas R, Roche P: **Chemical and structural lessons from recent successes in protein-protein interaction inhibition (2P2I).** *Curr Opin Chem Biol* 2011, **15**:475-481.
3. Roche P, Morelli X: **Protein-Protein Interaction Inhibition (2P2I): Mixed Methodologies for the Acceleration of Lead Discovery.** In *In silico lead discovery*. Edited by Miteva M: Bentham; 2010:118-143.
4. Wells JA: **Structural and functional epitopes in the growth hormone receptor complex.** *Bio/Technology (Nature Publishing Company)* 1995, **13**:647-651.
5. Bourgeas R, Basse M-J, Morelli X, Roche P: **Atomic Analysis of Protein-Protein Interfaces with Known Inhibitors: The 2P2I Database.** *PLoS ONE* 2010, **5**:e9598.
6. Schmidtke P, Le Guilloux V, Maupetit J, Tufféry P: **fpocket: online tools for protein ensemble pocket detection and tracking.** *Nucleic Acids Res* 2010, **38 Suppl**:W582-589.

Retour par e-mail : anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr