

Stage : 6 mois, modélisation moléculaire

**Titre : La spécificité d'un ligand pour un CYP est-elle reliée à son affinité pour un canal d'accès particulier?**

Les cytochromes P450 (CYPs) sont une grande famille d'hémoprotéines impliquées dans le métabolisme des médicaments. De nombreux modèles ont été développés afin de prédire l'inhibition et le métabolisme par ces enzymes mais le rationnel expliquant la reconnaissance des ligands par les CYPs n'est pas complètement maîtrisé.

D'après la littérature, la reconnaissance des substrats par les CYPs s'effectue dans le site actif mais aussi sur le chemin d'accès à ce site. Différents canaux d'accès semblent exister mais aucun lien n'a pu être établi entre un ligand et un canal d'accès particulier. Le but de ce stage est d'identifier l'existence d'une relation entre la nature d'un ligand et le chemin qu'il suit pour arriver jusqu'au site actif.

Ce stage s'appuiera sur une étude effectuée au LSOD (CEA Saclay) où les canaux d'accès des CYPs ont été identifiés par triangulation de Delaunay. Les points d'entrée potentiels des canaux serviront de points de départ pour simuler l'entrée d'un ligand dans la cavité centrale du CYP par dynamique moléculaire. Différents points seront abordés tels que l'influence de la membrane sur l'accessibilité et la plasticité des canaux, la sélection énergétique d'un canal d'accès ou bien la dynamique de passage de différentes classes de médicaments. La mise en évidence de filtres géométriques et/ou énergétique spécifiques à un ligand ou à un canal permettrait de mieux comprendre la reconnaissance des substrats et anticiper l'inhibition ou le métabolisme par les CYPs.

Le stage se déroulera sur le site de Recherche de Sanofi de Vitry-sur-Seine avec le support scientifique du Dr François André (UMR 8221 CNRS, LSOD, CEA Saclay).

Profil :

Master 2ème année ou équivalent dans le domaine de la bioinformatique structurale et/ou chimie computationnelle.

Connaissance des petites molécules, des protéines; connaissances en dynamique moléculaire et analyse de trajectoires.

Compétences en programmation (Knime, Python, Perl) et environnement de calcul scientifique.

Contact:

Claire MINOLETTI-HOCHEPIED  
SANOFI - LGCR / SDI / DD-LO  
13, Quai Jules Guesde  
F - 94 400 Vitry-sur-Seine  
[Claire.Minoletti@sanofi.com](mailto:Claire.Minoletti@sanofi.com)