

Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise:

Affiliation administrative (CNRS, INSERM,...) et Numéro d'affiliation de l'unité : CNRS UMR 7590, IMPMC

Adresse précise du Laboratoire : UPMC, IMPMC, Case courrier 115; 4, place Jussieu, 75252 Paris cedex 05

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Jacques Chomilier

E-mail : Jacques.Chomilier@impmc.jussieu.fr

Nom du Responsable du stage : Dirk Stratmann

Téléphone : +33-(0)1 44 27 50 79 Fax :

E-mail : dirk.stratmann@impmc.upmc.fr

HDR : non

Ecole doctorale de rattachement : ED397 (Physique et chimie des matériaux)

Spécialité du stage : Recherche Professionnel

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet : Bioinformatique structurale, inhibiteurs peptidiques, interactions protéine-protéine.

Titre du stage :

Prédiction de la stabilité conformationnelle de peptides dérivés de fragments de protéines.

Ce sujet constitue-t-il un premier pas vers un travail de thèse : Oui

Description du sujet (quelques lignes):

L'inhibition des interactions protéine-protéine joue un rôle de plus en plus important dans le développement de nouveaux médicaments [1]. Les peptides sont particulièrement prometteurs pour attaquer un site d'interaction entre deux protéines [2], notamment quand ils sont dérivés d'un fragment de l'interface protéine-protéine [3]. Nous cherchons à identifier des fragments de l'interface qui ont une conformation auto-stable, c'est-à-dire qui gardent leur conformation en dehors de la protéine. Une classe de fragments qui semblent prometteurs sont les "Tightened End Fragments (TEF)", lesquels sont étudiés au laboratoire [4]. Les deux extrémités d'un TEF sont spatialement proches dans la protéine, ce qui laisse espérer que certains TEF peuvent garder la même conformation en dehors de la protéine. Ces TEF auto-stables pourraient être des inhibiteurs des interactions protéine-protéine particulièrement performants, car la perte d'entropie lors de la liaison à la protéine est plus faible que pour des peptides flexibles et aussi parce qu'ils seront moins sujet à la dégradation par la protéase, comme était montré pour les peptides cycliques en général. Comme les extrémités des TEF sont proches, une cyclisation par pont disulfure ou liaison covalente de ces TEF auto-stables devrait être possible sans introduire trop de contraintes et accroîtrait encore la stabilité.

Le choix d'un TEF à partir de l'interface n'est pas unique, mais peut être optimisé en termes de stabilité conformationnelle et l'affinité de liaison [5]. La prédiction de la stabilité conformationnelle d'un peptide n'est pas facile et il n'existe que très peu de méthodes computationnelles. Une combinaison de la dynamique moléculaire avec des potentiels knowledge-based a donné des premiers résultats encourageants [6], mais n'était pas testé pour comparer la stabilité de peptides de longueurs différentes. Une étude récente combinant la dynamique moléculaire et la mécanique quantique (DFT) a pu élucider le mécanisme d'action d'un peptide cyclisé inhibant un autre peptide impliqué dans la formation des fibres amyloïdes [7]. Cette étude a démontré que le peptide cyclisé déstabilise l'autre peptide.

Le but de ce stage est d'appliquer et développer des méthodes de prédiction de la stabilité conformationnelle des TEF. Pour cela des méthodes existantes [6,7] seront testées puis adaptées aux TEF. Des connaissances en dynamique moléculaire, ainsi que la programmation en python ou C++ seront souhaitables.

References

- [1] J. A. Wells et C. L. McClendon, « Reaching for high-hanging fruit in drug discovery at protein-protein interfaces », *Nature*, vol. 450, n°. 7172, p. 1001-1009, déc. 2007.
- [2] P. Vlieghe, V. Lisowski, J. Martinez, et M. Khrestchatisky, « Synthetic therapeutic peptides: science and market », *Drug Discov. Today*, vol. 15, n°. 1-2, p. 40-56, janv. 2010.
- [3] N. London, B. Raveh, D. Movshovitz-Attias, et O. Schueler-Furman, « Can self-inhibitory peptides be derived from the interfaces of globular protein-protein interactions? », *Proteins*, vol. 78, n°. 15, p. 3140-3149, nov. 2010.
- [4] M. Lamarine, J. P. Mornon, N. Berezovsky, et J. Chomilier, « Distribution of tightened end fragments of globular proteins statistically matches that of topohydrophobic positions: towards an efficient punctuation of protein folding? », *Cell. Mol. Life Sci*, vol. 58, n°. 3, p. 492-498, mars 2001.

<http://www.impmc.upmc.fr/software/tef/>

- [5] P. Vanhee, A. M. van der Sloot, E. Verschueren, L. Serrano, F. Rousseau, et J. Schymkowitz, « Computational design of peptide ligands », *Trends Biotechnol.*, vol. 29, no. 5, p. 231-239, mai 2011.
- [6] K. Noy, N. Kalisman, et C. Keasar, « Prediction of structural stability of short beta-hairpin peptides by molecular dynamics and knowledge-based potentials », *BMC Struct. Biol.*, vol. 8, no 1, p. 27, mai 2008.
- [7] N. Todorova, L. Yeung, A. Hung, et I. Yarovsky, « "Janus" Cyclic Peptides: A New Approach to Amyloid Fibril Inhibition? », *PLoS ONE*, vol. 8, no 2, p. e57437, févr. 2013.