

Master « Sciences, Technologie, Santé »
Mention « In Silico Drug Design »
2ème année

PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2013 – 2014

A envoyer à Mme Pr Camproux :

anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr



Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise:

N. Garnier/S. Aci-Sèche

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

Adresse précise du Laboratoire :

Centre de Biophysique Moléculaire, Orléans

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

E-mail :

Nom du Responsable du stage :

Contacts

Norbert Garnier, CNRS, Centre de Biophysique Moléculaire, rue Charles Sadron, 45071, Orléans cedex 2, France, ; tél. : 02.38.25.76.68 ;

mail : norbert.garnier@cnrs-orleans.fr •

Samia Aci-Sèche, Institut de Chimie Organique et Analytique, Université d'Orléans, rue de Chartres, 45067, Orléans cedex 2, France ; tél. : 02.38.41.99.02 ;

mail : samia.aci@cnrs-orleans.fr

Téléphone :

Fax :

E-mail :

HDR : oui ou non

Ecole doctorale de rattachement :

Spécialité du stage : Recherche

Professionnel

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

Titre du stage :

Prédiction de la Cinétique des inhibiteurs de protéines kinases et de leur Affinité par Docking flexible.

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

Description du sujet (quelques lignes):

Contexte du sujet :

Les interactions protéine-ligand sont au cœur du mécanisme de la plupart des processus biologiques. Les méthodes de prédiction in silico et plus particulièrement les techniques de docking, dont l'objectif est précisément de prédire les interactions moléculaires et l'affinité de liaison d'une molécule pour sa cible protéique, ont joué un rôle fondamental dans les récents développements en chimie thérapeutique.

Cependant, bien que des améliorations importantes aient été apportées à ces techniques ces dernières années, plusieurs limitations demeurent, notamment la prise en compte de la flexibilité du récepteur pendant l'amarrage du ligand. De plus, le docking se focalise sur la seule évaluation de l'affinité ligand-récepteur sans se préoccuper des aspects dynamiques et cinétiques du processus d'association. L'objectif de ce projet est de développer une méthode permettant de sélectionner un ensemble de molécules potentiellement actives sur une cible donnée puis d'évaluer i) leur affinité de liaison (énergie libre d'interaction), ii) le chemin d'entrée emprunté par le ligand et iii) la constante cinétique d'association du mécanisme biologique (kon).

Sujet de stage :

La méthode sera développée et validée sur des ensembles récepteur-ligands extraits de la base de données DUD (a Directory of Useful Decoys). Nous nous focaliserons sur les protéines kinases qui possèdent des boucles hautement flexibles près de leur site de liaison à l'ATP. Plusieurs aspects de la méthode ont déjà été développés dans l'équipe et une stratégie globale a été élaborée. Dans un premier temps, il faudra donc sélectionner dans la base de données DUD (a Directory of Useful Decoy : <http://dud.docking.org/>) l'ensemble récepteur-ligands à utiliser pour le développement et la validation de la méthode. Une première étape de docking flexible sera réalisée sur le récepteur sélectionné. L'objectif de cette étape est d'enrichir l'ensemble des ligands sélectionnés en composés « faux-négatifs » grâce à la prise en compte de la flexibilité du récepteur. Pour cela, le récepteur sera d'abord soumis à un échantillonnage conformationnel poussé. Puis à l'aide d'une méthode de clustering, un ensemble de conformations représentatives de la flexibilité du site actif sera sélectionné. Un docking multi-conformations des ligands du jeu de données sera alors effectué sur cet ensemble de conformations du récepteur. L'enrichissement de ce docking multi-conformations par rapport à un docking classique sera finalement évalué. Dans un second temps, le chemin d'entrée suivi par les ligands sera estimé en combinant des approches de dynamique brownienne et de dynamique moléculaire dirigée. Le but de cette seconde étape est d'identifier les éventuels composés « faux-positifs » sélectionnés lors du docking multi-conformation. Ces simulations du processus d'association protéine-ligand seront également utilisées pour prédire l'affinité de liaison et la constante cinétique d'association du couple protéine-ligand. Ce stage pourra éventuellement se prolonger par une thèse financée par l'ANR Compétences souhaitées

Le candidat devra avoir une bonne connaissance de l'environnement Linux et des approches de modélisation et dynamique moléculaire ainsi que des bases en biophysique. Des connaissances en scripts et programmation constitueront un plus.

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