

PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2016/2017

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 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

Spécialité du stage : Recherche Professionnel

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

Bioinformatique structurale, inhibiteurs peptidiques, interactions protéine-protéine, protein design.

Titre du stage :

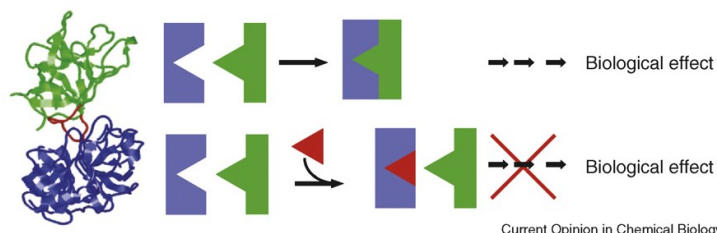
Étude par simulation de dynamique moléculaire de l'interaction de la caspase 3 avec des peptides cycliques issus de son interface de dimérisation

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

Description du sujet (quelques lignes):

L'inhibition des interactions entre protéines globulaires joue un rôle de plus en plus important dans le développement de nouveaux médicaments (« drug design ») [1]. Les peptides sont particulièrement prometteurs

pour cibler un site d'interaction entre deux protéines [2], notamment quand ils proviennent d'un fragment de l'interface [3,4] (voir figure). Les peptides linéaires ont par contre le désavantage d'être rapidement dégradés par les protéases, ce qui reste un problème majeur pour leur utilisation en tant que médicament. Pour cela nous proposons ici de cycliser les fragments issus de l'interface, comme les peptides cycliques



sont moins sujets à la dégradation par les protéases. Les peptides cycliques ainsi obtenus gardent leur conformation initiale relativement bien. Cette propriété en fait des inhibiteurs des interactions entre protéines particulièrement performants, comme la perte d'entropie lors de la liaison à la protéine est plus faible que pour des peptides linéaires flexibles. Grâce au *protein design* des peptides cycliques « hyperstables » ont pu être développés *de novo*, ce qui montre l'intérêt majeur des peptides cycliques dans le drug design [5].

Le but de ce stage est d'appliquer cette approche sur le dimère de la caspase-3, qui est étudié expérimentalement par nos collaborateurs à l'UPMC (Chahrazade El Amri (PU-UPMC) et Etienne Jacotot (DR-INSERM), IBPS, UMR 8256, Adaptation Biologique et Vieillessement). Les caspases sont une famille de cystéine protéases impliquées dans l'apoptose. Leur dérégulation est un facteur clé dans plusieurs pathologies, comme les maladies d'Alzheimer et de Parkinson ou le cancer. La caspase-3 est parmi les caspases celle qui est le plus étudiée structuralement. Une étude récente a même cherché à comprendre le rôle des molécules d'eau conservées parmi plusieurs structures cristallographiques de la caspase-3 [6].

Les fragments de l'interface du dimère caspase-3 seront sélectionnés dans un premier temps manuellement, puis cyclisés (N-ter avec C-ter) à l'aide du logiciel Chimera. Les paysages conformationnels de ces peptides cycliques seront ensuite explorés par un algorithme issu de la robotique, le T-RRT [7], qui est en train d'être adapté aux peptides cycliques par notre doctorante, Maud Jusot, en collaboration avec l'équipe de Juan Cortes au LAAS à Toulouse. Maud Jusot co-encadrera ce stage.

Cette technique permettra de sélectionner les meilleurs peptides en terme de stabilité conformationnelle. Pour les meilleurs peptides ainsi sélectionnés des simulations par dynamique moléculaire en solvant explicite seront produites lors du stage pour étudier l'interaction de ces peptides avec un monomère de la caspase-3. Comme site d'interaction on supposera que le site sera conservé par rapport au dimère de la caspase-3 (voir figure plus bas). On pourra alors simuler l'approche du peptide à l'interface, ce qui devrait donner des informations sur le processus de désolvatation de l'interface, donc le rôle de l'eau dans le mécanisme d'interaction. De plus on pourra produire une simulation avec le complexe peptide-caspase déjà formé, pour affiner la structure finale et avoir une première idée de la stabilité du complexe.

Le rôle de l'eau dans le mécanisme d'interaction sera analysé plus en détail avec les outils développés par l'équipe de Damien Laage (UMR CNRS-ENS-UPMC 8640). Ses travaux ont pu expliquer avec un modèle théorique la dynamique de l'eau à la surface d'une protéine [8,9].

Des connaissances en simulation par dynamique moléculaire, ainsi que la programmation en python ou C++ sont souhaitables.

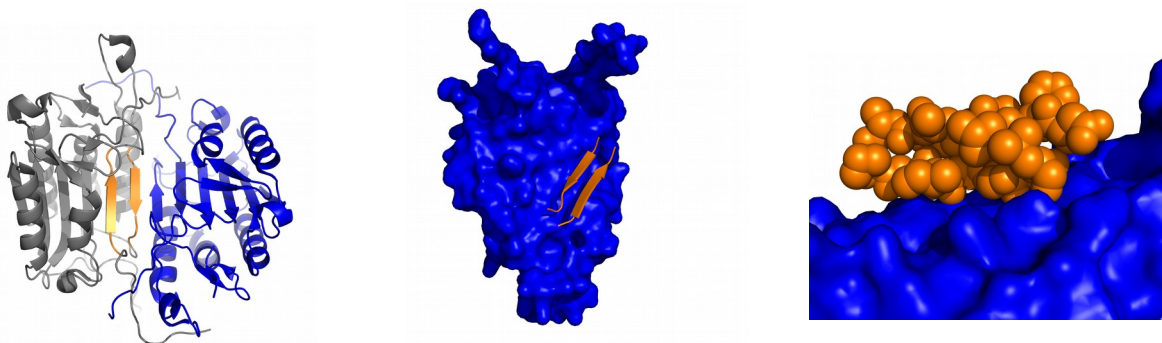


Figure : Caspase 3 (PDB 2J30) : fragment à l'interface en orange avec bonne complémentarité de surface.

Références

- [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] S. M. Bertin-Maghit, C. J. Capini, N. Bessis, J. Chomilier, S. Muller, A. Abbas, L. Autin, J.-L. Spadoni, J. Rappaport, A. Therwath, M.-C. Boissier, et J.-F. Zagury, « Improvement of collagen-induced arthritis by active immunization against murine IL-1beta peptides designed by molecular modelling », *Vaccine*, vol. 23, n° 33, p. 4228-4235, juill. 2005.
- [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] N. London, B. Raveh, et O. Schueler-Furman, « Druggable protein-protein interactions – from hot spots to hot segments », *Curr. Opin. Chem. Biol.*, vol. 17, n° 6, p. 952-959, déc. 2013.
- [5] G. Bhardwaj et al., “Accurate de novo design of hyperstable constrained peptides,” *Nature*, Sep. 2016.
- [6] J. J. Maciag, S. H. Mackenzie, M. B. Tucker, J. L. Schipper, P. Swartz, and A. C. Clark, “Tunable allosteric library of caspase-3 identifies coupling between conserved water molecules and conformational selection,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 113, no. 41, pp. E6080–E6088, Oct. 2016.
- [7] Jaillet L, FJ Corso, JJ Perez, J Cortes (2011) Randomized tree construction algorithm to explore energy landscapes. *J Comput Chem* 32:3464-3474
- [8] D. Laage et J. T. Hynes, « A Molecular Jump Mechanism of Water Reorientation », *Science*, vol. 311, n° 5762, p. 832-835, oct. 2006.
-
- [9] A. C. Fogarty, E. Duboué-Dijon, F. Sterpone, J. T. Hynes, et D. Laage, « Biomolecular hydration dynamics: a jump model perspective », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 42, n° 13, p. 5672-5683, juin 2013.