

PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2017/2018

A envoyer à Mme Pr Camproux
anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr



Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise: Bruno Villoutreix

Affiliation administrative (CNRS, INSERM, ...) et Numéro d'affiliation de l'unité : INSERM UMR-S
973

Adresse précise du Laboratoire : Université Paris Diderot – Inserm UMR-S 973
Bât Lamarck A, 4^e et 5^e étage
35 Rue Hélène Brion, 75205 PARIS CEDEX 13

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Anne-Claude Camproux et Olivier Taboureau
E-mail : anne.camproux@univ-paris-diderot.fr, olivier.taboureau@univ-paris-diderot.fr

Nom du Responsable du stage : Delphine Flatters, Anne-Claude Camproux

Téléphone : 01 57 27 83 93

Fax : 01 57 27 83 77

E-mail : delphine.flatters@univ-paris-diderot.fr, anne.camproux@univ-paris-diderot.fr

HDR : oui ou non

Ecole doctorale de rattachement :

Spécialité du stage : Recherche Professionnel

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

flexibilité et poches protéiques, dynamiques moléculaires, analyses de données, druggabilité

Titre du stage : Évolution des propriétés « druggable » des poches à la surface d'une protéine cible.

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

Description du sujet (quelques lignes):

Au cours des étapes préliminaires d'un projet de découverte de médicaments, le manque d'information sur la capacité d'une cible thérapeutique à se lier à une molécule médicament (« druggabilité ») est une des principales causes d'échecs. Dans ce contexte, l'élaboration de méthodes computationnelles précises de prédiction de la druggabilité est un enjeu majeur pour hiérarchiser la sélection des cibles et concevoir de nouveaux médicaments. L'interaction d'un ligand avec une protéine cible va dépendre de l'apparition de cavités à la surface de cette protéine qui répondent à des propriétés géométriques et physicochimiques particulières, permettant ainsi des interactions spécifiques. La caractérisation fine des cavités capables d'accueillir de petites molécules médicamenteuses (« poches protéiques druggable ») a été réalisée à partir d'un ensemble de complexes (protéine-ligand) issus de la *Protein Data Bank* (PDB) et nous a permis de développer une méthode de prédiction du caractère « druggable » des poches protéiques [1]. Cette méthode a été mise à la disposition de la communauté scientifique sous forme d'un web-serveur : PockDrug [2,3]. À partir de la structure d'une protéine cible, le serveur PockDrug permet de recenser

l'ensemble des poches putatives présentes à la surface de la protéine et de prédire leur druggabilité. PockDrug-Server peut être appliqué à une protéine seule ou un ensemble de protéines, sous forme apo ou holo. Différents résultats sont proposés tels que l'affichage des poches sur la structure, les descripteurs de poches ou le score de druggabilité. Nous avons récemment appliqué PockDrug à deux systèmes biologiques d'intérêts, la protéine p53 et la protéine non structurale 1 (NS1) du virus de la grippe, où des changements de structure de protéine dues à des mutations ou à une flexibilité intrinsèque était à l'origine de déformations subtiles du squelette, faisant apparaître ou disparaître une cavité et/ou modifiant ses propriétés druggables [4].

Le projet proposé s'inscrit dans la continuité d'un stage de M1 BIB [5] et a pour finalité de combiner la méthode de prédiction de druggabilité, développée au laboratoire, à des données structurales permettant d'intégrer la flexibilité d'une protéine. À partir de données « dynamiques » générées par dynamique moléculaire [6] et obtenues à partir de différentes protéines, l'objectif du stage sera de mettre en place des outils adaptés à l'analyse automatique d'un ensemble de poches. Cette approche permettra le suivi des poches ou d'une poche d'intérêt en fonction de la flexibilité d'une protéine par l'analyse au cours du temps : (1) des segmentations et fusions des poches, pouvant être représentées sous forme de graphes, (2) de l'évolution d'une poche d'intérêt en termes de descripteurs physico-chimiques, géométriques et de druggabilité.

Références :

1. Borrel A, Regad L, Xhaard H, Petitjean M, Camproux AC, PockDrug : A Model for predicting pocket druggability that overcomes pocket estimation uncertainties. *J Chem Inf Model*. 2015, 55(4):882-95.
2. Hussein HA, Borrel A, Geneix C, Petitjean M, Regad L, Camproux AC, PockDrug-Server : a new web server for predicting pocket druggability on holo and apo proteins. *Nucleic Acids Res*. 2015, 43(W1):W436-42.
3. PockDrug serveur : <http://pockdrug.rpbs.univ-paris-diderot.fr>
4. Abi Hussein H, Geneix C, Petitjean M, Borrel A, Flatters D, Camproux AC, Global vision of druggability issues, applications and perspectives *Drug Discov Today*. 2017, 22(2):404-415.
5. Eluard M, Suivi des poches protéiques et de leurs propriétés en cours de dynamique moléculaire. Stage de M1 Biologie-Informatique/Bioinformatique, Mars-Juin 2017.
6. Dairou J, Flatters D, Chaffotte AF, Pluvinage B, Sim E, Dupret JM, Rodrigues-Lima F, Insight into the structure of *Mesorhizobium loti* arylamine N-acetyltransferase 2 (MLNAT2) : a biochemical and computational study, *FEBS Lett*. 2006, 580(7):1780-8.