

**MASTER « In Silico Drug Design »**  
**2ème année**

**PROPOSITION DE STAGE**  
**Année Universitaire 2020/2021**

A envoyer à Mme Pr Camproux  
[anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr](mailto:anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr)



**Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise :** Michael Nilges

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

Institut Pasteur, CNRS UMR3528, C3BI, USR3756

Adresse précise du Laboratoire : Institut Pasteur  
28 rue du Docteur Roux  
75015 Paris

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

E-mail : michael.nilges@pasteur.fr

---

**Nom du Responsable du stage :** Guillaume Bouvier

Téléphone : 06 08 93 09 94

E-mail : guillaume.bouvier@pasteur.fr

HDR : non

Ecole doctorale de rattachement : **École Doctorale numéro 474 : FRONTIÈRES DE L'INNOVATION EN RECHERCHE ET EDUCATION (FIRE)**

Spécialité du stage : Recherche  Professionnel

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

- Deep Learning
- Dynamique Moléculaire
- Échantillonnage avancé
- Molécules thérapeutiques
- "Protein druggability"

---

**Titre du stage : Échantillonnage avancé de poches protéiques à visée thérapeutique par couplage de modèles de *deep-learning* à la dynamique moléculaire.**

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

---

### **Description du sujet (quelques lignes):**

La recherche de nouvelles cibles thérapeutiques protéiques reposent en grande partie sur la recherche de **poches ligandables** au sein des **structures protéiques**. Cependant la grande **flexibilité conformationnelle** des protéines peut rendre difficile la détection de ces poches. Nous avons récemment développé une approche de **Deep-learning (DL)** permettant, à partir d'une structure protéique, de déterminer les zones potentielles de fixation d'une petite molécule à visée thérapeutique.

Son application sur des trajectoires de **dynamiques moléculaires** nous permet de détecter les conformations propices à la fixation d'un ligand. Cependant la complexité et l'étendue de l'espace conformationnel à explorer peut rendre difficile l'isolement de conformations protéiques à haut potentiel de ligandabilité, et ceci d'autant plus lorsqu'aucune structure expérimentale de complexe n'est connue. Afin de faciliter l'accès à des conformations ligandables nous proposons de développer une méthode permettant de biaiser la dynamique moléculaire afin que celle-ci explore majoritairement des conformations ligandables. Cette approche implémentera notre modèle DL au sein de la bibliothèque **PLUMED** ([www.plumed.org](http://www.plumed.org)) afin de coupler l'exploration conformationnelle à la prédiction de ligandabilité et ainsi biaiser celle-ci vers des structures à haut potentiel thérapeutique.