

**Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise: Mouad ALAMI**

Affiliation administrative (CNRS, INSERM, ...) et Numéro d'affiliation de l'unité : UMR CNRS 8076

Adresse précise du Laboratoire : Faculté de Pharmacie de l'Université Paris-Saclay, 5 rue Jean-Baptiste Clément, 92290 Châtenay-Malabry

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Benoît CROUSSE et Sandrine ONGERI

E-mail : [benoit.crousse@u-psud.fr](mailto:benoit.crousse@u-psud.fr) et [sandrine.ongeri@u-psud.fr](mailto:sandrine.ongeri@u-psud.fr)

**Nom du Responsable du stage : Tâp HA-DUONG**

Téléphone : 01 46 83 57 38

E-mail : [tap.ha-duong@u-psud.fr](mailto:tap.ha-duong@u-psud.fr)

HDR : oui ou non

Ecole doctorale de rattachement : Innovation Thérapeutique : du fondamental à l'appliqué

Spécialité du stage : Recherche  Professionnel

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet : Interaction Protéin-Protéine, Inhibiteur Peptidomimétique.

**Titre du stage : Modélisation de l'association avec changement de conformation de la protéine**

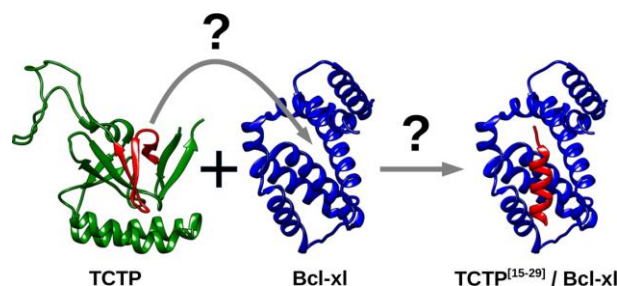
**TCTP sur Mcl-1**

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

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

La protéine TCTP intervient notamment dans le processus d'apoptose en se liant aux protéines Bcl-xl et Mcl-1. L'objectif du présent projet de recherche est de construire un modèle de la structure quaternaire du complexe TCTP-Mcl-1 encore inconnue à ce jour.

Une structure cristalline de Bcl-xl liée au domaine BH3 (région 15-29) de TCTP (structure PDB : 4Z9V), indique que ce segment de 15 résidus adopte une conformation en hélice- $\alpha$  lorsqu'il est lié à Bcl-xl (figure ci-dessous). Mais, de façon intrigante, toutes les structures expérimentales de TCTP entière (voir par exemple les structures PDB : 1YZ1 et 2HR9) montrent que cette région 15-29 a une conformation en  $\beta$ -hairpin dans sa forme non-liée (figure ci-dessous).



Ainsi, l'association de TCTP sur Mcl-1 s'accompagne probablement d'un large changement conformationnel qui ne peut pas être pris en compte dans les méthodes standard de *docking* rigide. Néanmoins, dans un travail préliminaire à la résolution structurale du complexe, des structures minoritaires de TCTP, dans lesquelles la région 15-29 est en hélice- $\alpha$ , sont apparues lors d'une simulation de métadynamique de la protéine.

Dans ce contexte, le travail de stage consistera dans un premier temps à quantifier la probabilité et l'accessibilité au solvant du segment 15-29 en hélice- $\alpha$  de TCTP. Dans un deuxième temps, il s'agira de conduire une étude de *docking* des conformations hélicoïdales les plus probables sur Mcl-1. Enfin, des simulations de dynamique moléculaire seront lancées pour tester la stabilité des complexes obtenus.

---

Retour par e-mail : [anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr](mailto:anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr)