



**PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2018/2019**

A envoyer à Mr Pr Taboureau
olivier.taboureau@univ-paris-diderot.fr

Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise:

Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise: Jean Marie Dupret
Affiliation administrative (CNRS, INSERM, ...) et Numéro d'affiliation de l'unité : BFA - CNRS 8251

Adresse précise du Laboratoire : Equipe Modélisation Computationnelle des Interactions Protéine-Ligand, 35 rue Hélène Brion, Paris 75205, Paris Cedex 13, Université Paris Diderot

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : AC Camproux & O. Taboureau
E-mail : anne-claude.Camproux@univ-paris-diderot.fr

Nom des Responsables du stage : Pr. Anne-Claude Camproux

Numéro de Téléphone : 01 57 27 82 72

E-mail : Anne.Camproux@univ-paris-diderot.fr

Titre du stage :

Explorer le potentiel thérapeutique d'une cible thérapeutique par des approches de docking et de criblage en prenant en compte sa flexibilité.

Description du sujet (quelques lignes):

Les virus influenza ou virus de la grippe présente une menace importante pour la santé humaine et animale. Nous nous intéressons à la protéine virale non-structurale NS1 qui est exprimée dans les cellules infectées. C'est une petite protéine de 230 acides aminés, composée de deux domaines principaux, le RNA-binding domain RBD et le domaine effecteur ED, reliés par une région très flexible non structurée d'une dizaine d'acides aminés. Le mode d'action de la NS1 est de se fixer à l'ARN de la cellule hôte à travers son domaine RBD puis synthétiser des protéines virales nécessaires à la formation d'autres virus. L'objectif du stage est d'explorer le potentiel thérapeutique de NS1 par des approches de docking et de criblage pour la recherche de molécules candidates permettant de bloquer l'interaction ARN/NS1 et ainsi les cascades réactionnelles formants de nouveaux virus. Ce travail fait suite à des travaux et stage préliminaires qui ont permis d'explorer la flexibilité structurale de NS1, de confirmer ses propriétés de druggabilité par la recherche de poches druggables, et d'obtenir des premiers résultats criblages et docking au niveau de l'interaction ARN/NS1. Le travail de stage consistera à analyser les premiers résultats de docking et à relancer des simulations de docking optimisées pour sélectionner les molécules les plus pertinentes permettant de bloquer l'interaction NS1/ARN en prenant en compte la flexibilité de NS1.

Références :

1. Ferguson, N. M., Cummings, D. A., Cauchemez, S., Fraser, C., Riley, S., Meechai, A., Iamsirithaworn, S., and Burke, D. S : Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. (2005) *Nature* 437, 209-214

2. Daniel Marc : NS1 des virus influenza : une protéine très « influente ». *Virologie* 2012 95-106

3. Qian XY, Alonso-Caplen F, Krug RM : Two functional domains of the influenza virus NS1 protein are required for regulation of nuclear export of mRNA. *J Virol* 1994 ; 68 : 2433-41.

4. Cuifeng Yin, J.A. Khan, G.V.T. Swapna, A. Ertekin, R.M. Krug, L.Tong and G.T. Montelione : Conserved Surface Features Form the Double-stranded RNA Binding Site of Non-structural Protein 1 (NS1) from Influenza A and B Viruses. *J Biol Chem.* 2007 Jul 13;282(28):20584-92

5. 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.

6. 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.

Outils:

Logiciels: Vina ou Smina

Analyse de données à l'aide de R

Retour par e-mail : olivier.taboureau@univ-paris-diderot.fr